

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 63

LA
SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE
A BORDEAUX

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale (Professeur H. BONNIN)
et du Laboratoire du Professeur A. PETTIT (Institut Pasteur de Paris)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 décembre 1935

PAR

Paul-Henri BONNEL

Élève du Service de Santé de la Marine

Préparateur à la Faculté de Médecine

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine coloniale

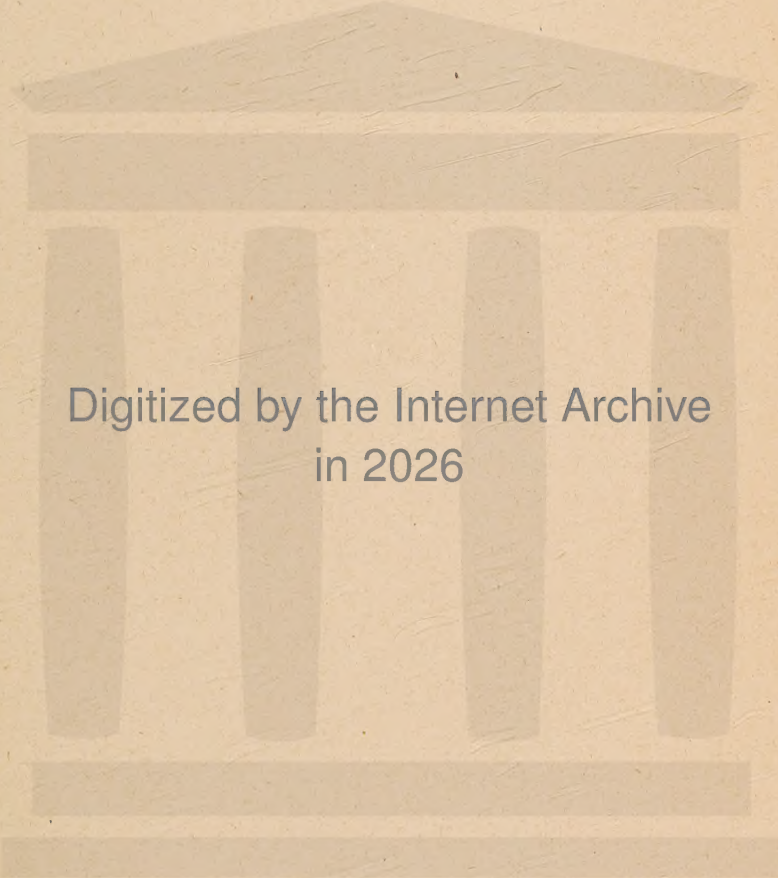
Né à BOURGES (Cher), le 11 juillet 1912

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		MANDOUL, professeur.....	Juges.
		GREYX, professeur.....	
		DE GRAHLY, agrégé.....	



BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 63

LA

SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE A BORDEAUX

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale (Professeur H. BONNIN)
et du Laboratoire du Professeur A. PETTIT (Institut Pasteur de Paris)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 décembre 1935

PAR

Paul-Henri BONNEL

Élève du Service de Santé de la Marine

Préparateur à la Faculté de Médecine

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine coloniale

Né à BOURGES (Cher), le 11 juillet 1912



Examineurs de la Thèse

{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
	MANDOUL, professeur.....	Juges.
	CREYX, professeur.....	
	DE GRAILLY, agrégé,.....	



BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE,
CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale..... MAURIAC.	Zoologie et parasitologie..... MANDOUL.
id..... DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale..... AUBERTIN.
Clinique chirurgicale..... BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique..... TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique..... GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..... ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales..... CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants..... CRUCHET.
Clinique d'accouchements..... ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale..... DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique..... SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique..... C. SIGALAS.
Anatomie..... VILLEMIN.	Médec. co oniale et clin. des mal. exotiques..... BONNIN.
Anatomie générale et histologie..... G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques..... PETGES.
Hygiène..... LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires..... DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie..... LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales..... ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic..... RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... PORTMANN.
Chimie..... CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Botanique et matière médicale..... GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... CREYX.
Pharmacie..... DUPOUY.	Clinique dentaire..... N.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie..... DUBECQ.	Chirurgie générale..... CHARRIER.
id..... DUFOUR.	id..... LOUBAT.
Physiologie..... FABRE.	Ob tétrique..... RIVIÈRE.
Médecine générale..... DAMADE.	Ophtalmologie..... BEAUVIEUX.
id..... PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie..... DESPONS.
id..... DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie..... JOULIA.
id..... DE GRAILLY.	Physique médicale..... WANGERMEZ.
id..... FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie..... VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	MM.
Physiologie..... FABRE.	Zoologie et parasitologie..... R. SIGALAS.
Médecine opératoire..... PAPIN.	Physique médicale et pharmaceutique..... WANGERMEZ.
Accouchements..... RIVIÈRE.	Botanique..... GIRARD.
Pathologie médicale..... DELMAS-MARSALET.	Médecine légale..... DERVILLÉE.
Puériculture..... FAUGÈRE.	Bactériologie..... MOUREAU.
Pharmacie chimique..... VITTE.	

Ophtalmologie..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..... N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE MÉDECIN-COLONEL J.-B. FERNAND BONNEL

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille des Epidémies.*

Le souvenir de sa vie restera pour
nous un modèle incomparable de bonté,
de dévouement et de labeur acharné.

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection.

A MES FRERES, A MA SOEUR

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE ANNEXE
DE MEDECINE NAVALE DE ROCHEFORT

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1^{er} stage 1932).
MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN (2^e stage 1932).
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT (Externat 1933).
MONSIEUR LE DOCTEUR PARCELIER (Externat 1933).
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES (Externat 1934).
MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX (Externat 1934).
MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES (Externat 1935).

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CREYX

*Professeur d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Médecin-chef du Service de contagieux à l'Hôpital d'isolement,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUGUSTE PETTIT

*Professeur à l'Institut Pasteur,
Membre de l'Académie de Médecine.*

En témoignage de notre respectueuse
admiration pour son œuvre. En le re-
merciant de son accueil et des conseils
qu'il nous a prodigués.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

*Professeur de Médecine coloniale et clinique des Maladies exotiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a inspiré cette thèse et qui nous a donné, durant les quatre années passées dans son laboratoire, par ses conseils et son aide, les marques de la plus bienveillante sollicitude.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre sincère attachement et de notre grande reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, il nous est particulièrement agréable d'exprimer notre vive gratitude à M. le Professeur Auguste Pettit. Sa haute autorité et son expérience en matière de spirochétose ictéro-hémorragique nous avaient conduit à solliciter ses conseils. Il a bien voulu nous recevoir à deux reprises dans son laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris et nous fournir les moyens de mener à bien cette étude. Notre reconnaissance en est vive.

Nos remerciements s'adressent également à Mlle B. Erber, son assistante. Nous lui sommes redevable de la connaissance de techniques peu courantes et de leur interprétation. Ses conseils éclairés nous ont été particulièrement utiles.

Il nous est aussi très agréable d'exprimer nos remerciements respectueux à ceux de nos maîtres qui nous ont communiqué des observations, en particulier, MM. les Professeurs Bonnin, Sabrazès, Creyx, Dupérié et Carles, ainsi que M. le Médecin de la Marine André, M. le Médecin-capitaine Richet, M. le Professeur agrégé de Grailly.

Notre gratitude va également à M. le Docteur Llaguet, directeur du Bureau municipal d'Hygiène de Bordeaux, qui nous a facilité notre tâche en nous faisant parvenir par ses services; quelques-uns des rats que nous avons examinés.

Nous tenons enfin à remercier tous nos collaborateurs du Laboratoire de Médecine coloniale de l'aide qu'ils nous ont apportée.

LA

SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE

A BORDEAUX

INTRODUCTION

La spirochétose ictéro-hémorragique est bien connue depuis l'importante monographie que MM. Martin et Pettit ont consacrée à cette affection en 1919.

Elle suscite, à Paris en particulier, de nombreuses communications à la Société médicale des Hôpitaux et à diverses sociétés savantes. Mais, jusqu'à présent, seules quelques rares publications l'avaient signalée à Bordeaux.

M. le Professeur Bonnin, qui a observé plusieurs cas de spirochétose ictéro-hémorragique dans son service de Clinique des maladies exotiques, nous offrit d'en faire l'étude clinique et étiologique. D'autres cas nous ayant été signalés dans divers services hospitaliers, nous avons pu les réunir et en faire le sujet de notre thèse.

Notre bonne volonté et nos efforts pour essayer de mener à bien ce modeste travail nous gagneront peut-être l'indulgence de nos juges pour ses imperfections.

Après un bref exposé rappelant ce qu'est la spirochétose ictéro-hémorragique, et son agent le Spirochète de Inada et

Ido, nous rapporterons les observations des malades qui ont présenté ce syndrome à Bordeaux. Nous verrons que la plupart des formes cliniques de cette maladie ont été observées dans notre ville. Certaines d'entre elles relatent une symptomatologie particulièrement rare qui mérite d'être mise en relief.

En outre, elles attirent l'attention sur la fréquence relative de cette affection et sur l'utilité d'en faire le diagnostic.

— Beaucoup d'ictères infectieux sont de nature spirochétosique.

— En outre, il y a entre la spirochétose ictéro-hémorragique et certaines maladies des pays chauds des caractères communs nets, qui doivent être connus.

Nous verrons que la séro-réaction de Martin et Pettit apparaît comme le meilleur procédé de diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique. Elle a permis de porter avec certitude ce diagnostic dans les observations que nous publions.

La spirochétose ictéro-hémorragique existant à Bordeaux, il était intéressant d'en étudier l'étiologie. C'est le but que nous nous sommes proposé dans la deuxième partie de ce travail.

Dans quelle mesure peut-on incriminer les rats dans la transmission du spirochète d'Inada et Ido ? Nous avons fait dans ce sens des recherches qui nous ont permis de nous familiariser avec des techniques particulièrement intéressantes, telles que cultures de spirochètes, inoculations au cobaye, séro-agglutinations. Nous les rapporterons en détail et indiquerons les résultats que ces différents procédés nous ont fournis.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE DE LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE A BORDEAUX

CHAPITRE PREMIER

SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE ET SPIROCHETES

La spirochétose ictéro-hémorragique présente, dans sa forme classique, un tableau clinique bien net. C'est essentiellement une septicémie dans l'évolution de laquelle on peut schématiquement isoler 5 phases. Nous allons les rapporter d'une façon très succincte, renvoyant, pour une description plus complète, au *Traité classique* du Professeur Pettit ⁽¹⁾ que nous rappelons une fois pour toutes pour éviter des citations trop fréquentes.

La phase de début, après une période d'inoculation assez courte (7 jours en moyenne), et complètement latente, est marquée par un état infectieux fébrile dont la note dominante est constituée par de la céphalée, des courbatures, des douleurs musculaires et lombaires, parfois des symptômes méningés.

En outre, il faut signaler une asthénie souvent très marquée, un facies parfois vultueux et des conjonctives d'ordinaire injectées de sang.

Au bout de 4 à 5 jours apparaît un ictère dont la teinte orangé jaune safran rappelle la couleur d'une grenade mûre. Il envahit tous les téguments et les muqueuses qui prennent un ton flamboyant bien caractéristique : c'est la phase d'état. L'herpès labial est très fréquent. De plus, les urines sont

(1) A. Pettit, professeur à l'Institut Pasteur, *Contribution à l'étude des spirochétidés*, ouvrage complet en 2 volumes, in-8°, 1928.

foncées, et il existe des phénomènes rénaux très accusés; l'albuminurie est d'ailleurs constante et la rétention d'urée dans le sang souvent considérable.

Dans nos régions, la spirochétose ne s'accompagne point d'ordinaire de syndrome hémorragique, si ce n'est d'épistaxis, de pétéchies et d'hémorragies microscopiques des voies urinaires.

Vers le septième ou huitième jour, la température décroît en lysis ainsi que le nombre des pulsations; c'est la phase de rémission. Les symptômes s'améliorent, les urines deviennent plus abondantes. Le malade éprouve une sensation nette de mieux-être.

Cette phase dure en moyenne six jours, puis survient la période de rechute : température et pouls remontent progressivement. Le volume des urines diminue de nouveau. Mais l'ictère va s'atténuant et l'état général reste assez bon.

Enfin la défervescence définitive a lieu. Elle est suivie d'une convalescence toujours longue pendant laquelle le sujet reste déprimé, abattu, asthénique.

La mort peut survenir, ordinairement au cours de la période d'état. Le malade ne meurt point comme un hépatique avec somnolence et délire tranquille, mais parce que son rein est bloqué et qu'il n'élimine plus les déchets cellulaires accumulés en excès dans son sang. Il meurt du fait de son hyperazotémie après être tombé dans le coma et avoir fréquemment présenté des crises convulsives.

En somme, on est en présence d'une septicémie accompagnée d'ictère et d'uréogénie.

Le *Spirocheta icterohémorragiae* d'Inada et Ido est responsable de ce syndrome. Depuis la découverte des deux médecins japonais (novembre 1914) il est aujourd'hui bien connu et prend rang parmi les spirochétidés, genre *Spirochaeta*, qui englobe actuellement les parasites hélicoïdaux et flexibles des vertébrés.

Ce parasite est très facile à voir sur le fond noir de l'ultramicroscope. Il se présente alors comme un mince filament

allongé dont la longueur moyenne est de $9\ \mu$ et qui dessine une hélice présentant une vingtaine de spires fines et serrées.

Cette hélice offre en outre une, deux ou trois ondulations ou sinuosités. Les extrémités sont effilées et habituellement recourbées en un crochet bien caractéristique.

Il existe des cils terminaux non visibles à l'état vivant.

Dans son ensemble, le corps est flexible et se meut assez lentement, en présentant des mouvements vermiculaires ou une sorte de rotation sur place; il ne se déplace jamais aussi brusquement que les tréponèmes.

Le spirochète d'Inada et Ido se multiplie par division transversale. Il ne résiste ni à la dessiccation, ni à la chaleur, ni aux traces d'acides, ni aux sels biliaires *in vitro*. En se multipliant chez un sujet infecté, il provoque l'apparition dans le sang d'anticorps spécifiques : immunisines, agglutinines et lysines.

*
* *

Les auteurs japonais Inada et Ido purent donner le nom de spirochétose ictéro-hémorragique à l'ictère infectieux à rechute, car ce terme définissait à la perfection le syndrome qu'ils avaient si souvent observé.

Or, il faut reconnaître que des descriptions nouvelles ont relaté un tableau clinique souvent bien différent. Le cadre nosologique de la maladie japonaise s'est élargi en même temps que se multipliaient les études cliniques.

Déjà, en Europe, la rareté des hémorragies chez l'homme est un fait bien établi, de nature à justifier le nom de spirochétose ictérigène qu'on donne couramment à cette maladie.

Sans hémorragie, elle peut aussi évoluer sans ictère sous le masque d'une méningite fébrile suivie ou non d'une rechute : c'est la « spirochétose méningée pure » bien étudiée par Costa et Troisier, dont on doit envisager la possibilité chaque fois que l'on est en présence d'un syndrome méningé léger accompagné d'herpès naso-labial et d'injection conjunctivo-ciliaire.

Tout récemment, plusieurs cas de « spirochétose ictéro-hémorragique fébrile pure » ont été rapportés dans la littérature médicale. En l'absence d'ictère, d'hémorragies, de syndrome méningé clinique ou humoral, de myalgies, seule une injection conjonctivale avec photophobie accompagnant un état infectieux banal permettait d'envisager la spirochétose que confirmaient des inoculations au cobaye et un séro-diagnostic positifs.

Des formes frustes de spirochétose anictérique, observées durant l'été 1933, offraient avec la grippe une similitude incontestable : fièvre, courbature, manifestations muqueuses (rougeur du pharynx, stomatite érythémateuse), évolution bénigne sans rechute. Le diagnostic exact peut être soupçonné en présence d'un syndrome méningé fruste, d'une conjonctivite, d'un herpès éventuel, de courbatures, d'une rachialgie et de myalgies trop intenses pour une grippe banale. L'époque inhabituelle pour cette dernière affection et la notion d'un bain de rivière récent conduiront à faire pratiquer un séro-diagnostic qui seul permettra d'affirmer la nature de ces spirochétoses anictériques à forme « pseudo-grippale ».

La multiplicité des formes cliniques révèle l'existence de variations dans le génie épidémique de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Les observations que nous allons maintenant rapporter montreront que cette maladie s'est manifestée à Bordeaux sous sa forme classique mais aussi sous les aspects les plus divers, qui méritent d'être mis en valeur par suite de leur rareté. Malgré leur petit nombre, ces observations comprennent autant de cas atypiques que de cas conformes à la description des traités.

Certains ont même un aspect clinique tout à fait original, telles les formes à syndromes paraplégique, pulmonaire, à polycholie intestinale, méningée pure, etc. C'est peut-être parce que la spirochétose ictéro-hémorragique est une maladie essentiellement protéiforme.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Nous allons rapporter les observations de 13 cas de spirochétose ictéro-hémorragique qui ont été observés à Bordeaux.

Dans les neuf premières observations, ce diagnostic a été confirmé par une séro-agglutination nette du spirochète d'Inada et Ido. Cette épreuve n'a pas été pratiquée dans les cas X et XI où cependant l'inoculation des urines au cobaye a déterminé chez ce dernier une affection typique et mortelle. Enfin dans nos observations XII et XIII, en l'absence de toute recherche de laboratoire, le diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique probable a été porté d'après le seul tableau clinique.

Nous avons eu connaissance d'un nombre bien plus grand d'ictères infectieux à rechute, dont l'origine n'a pas en général été recherchée et que nous ne relatons pas ici faute de renseignements suffisants.

Deux observations d'ictère grave à issue fatale seront rapportées dans le chapitre IV, leur étiologie étant incertaine.

OBSERVATION I.

(Malade de M. le Professeur BONNIN.)

Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux à recrudescence fébrile.

Un sujet arménien, Kach..., âgé de 29 ans, entre le 8 octobre 1932 dans le service de M. le Professeur Bonnin.

Cet homme est métallurgiste et déclare travailler dans l'eau jusqu'au-dessus de la taille trois fois par semaine.

Huit jours avant son entrée, il est tombé brusquement malade, avec courbatures, fatigue intense et anorexie qui l'ont obligé à garder le lit. Dans la suite, il a présenté quelques vomissements et une céphalée intense et généralisée est apparue.

A l'examen, on remarque l'attitude particulière de ce malade qui est couché en chien de fusil, le dos tourné à la lumière, les yeux obstinément clos. Son teint est subictérique. Il est prostré, mais lucide, répondant aux questions et ne s'interrompant que pour pousser quelques gémissements.

Système nerveux : il accuse une céphalée atroce, constante, s'exagérant dès qu'on le remue. Il souffre aussi de douleurs spontanées dans les muscles, les os et l'abdomen. Enfin il présente une assez vive hyperesthésie cutanée, le moindre attouchement provoquant des gémissements.

De la contracture, de la raideur de la nuque et un signe de Kernig positif traduisent l'atteinte des méninges.

Les réflexes rotuliens sont normaux : achilléens, radiaux et olé-crâniens paraissent vifs. On ne constate pas le signe de Babinski. Les réflexes cutanés sont normaux. Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation, mais il y a une photophobie marquée.

Les muscles et les os sont douloureux, mais on ne décèle pas d'arthralgies.

L'abdomen raidi, ne respirant pas, est partout sensible à la pression, mais surtout au niveau de l'hypocondre gauche et de la fosse iliaque droite.

Constipation. Le foie est plutôt gros; la rate n'est pas perceptible.

Le malade se plaint de douleurs spontanées au niveau des testicules.

Pouls rapide (120), mais bien frappé.

Tension artérielle : Mx, 40; Mn, 5.

Température : 39°5.

Il s'agissait en somme d'un syndrome méningé avec myalgies, ostéalgies, orchialgies et subictère.

Le 10 octobre, on constate un ictère net, franc. L'état général

s'est aggravé. Le poulx est petit, mou, toujours aussi rapide. Les bruits du cœur sont affaiblis. La décoloration des selles est totale.

Examens de laboratoire :

Hémoculture négative;

Urée sanguine, 1 g. 05;

Formule leucocytaire :

Lympho, 28 p. 100;

Mono, 8 p. 100;

Poly, 61 p. 100;

Eosino, 2 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Urines : Albumine, 0,18.

L'examen du sédiment révèle la présence de cylindres granuleux et hyalins, de leucocytes polynucléés libres et en amas, de quelques diplocoques Gram +, et de cellules épithéliales.

Le liquide céphalo-rachidien contient 0 g. 12 d'albumine et 7 g. 10 de chlorures par litre.

Du 12 au 18 octobre, l'état de ce malade s'améliore; son abattement disparaît; l'ictère diminue. Température et poulx deviennent normaux. Ses urines augmentent jusqu'à 2 l. 500; elles contiennent toujours de l'albumine et un fort excès d'urobiline et des pigments biliaires.

Du 19 au 23 octobre, l'état général est bon :

Température, 37 degrés;

Poulx, 70;

Urée sanguine, 0,23 par litre.

Les urines sont abondantes (3 l.).

Du 27 octobre au 3 novembre, la température s'élève jusqu'à 38 degrés. Le poulx atteint 90 à la minute. Mais peu après, l'état de ce malade s'améliore définitivement; son ictère disparaît. Il persiste cependant quelques douleurs aux membres inférieurs et aux testicules.

Une numération globulaire donne les chiffres suivants :

Hématies, 4,160.000;

Leucocytes, 13,600;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Formule leucocytaire :

Lympho, 21 p. 100;

Mono, 1 p. 100;

Poly, 78 p. 100.

Le 24 novembre, toute douleur a disparu, mais il persiste une polyurie trouble de 3 litres, sans albumine.

Le malade sort guéri le 10 décembre, ayant été traité par des injections intraveineuses quotidiennes d'urotropine.

En résumé, il s'agissait d'un ictère infectieux à rechute, dont, malgré la recherche négative du spirochète d'Inada et Ido effectuée à trois reprises dans les urines, la nature spirochétosique a été soupçonnée. Un séro-diagnostic positif pratiqué à l'Institut Pasteur, grâce à l'obligeance de M. le Professeur Pettit, a confirmé ce diagnostic.

OBSERVATION II.

(Communication à la Société de médecine de Bordeaux, 19 déc. 1935.)

(MM. R. DE GRAILLY, P. DERVILLÉE et R. DE LACHAUD,

*Spirochétose ictéro-hémorragique à type d'ictère infectieux
à rechutes avec éruption du type des érythrodermies.*

Un homme de 51 ans, poseur de voies, entre le 6 septembre 1935, dans le service de M. le Professeur Dupérié, parce qu'il se sent fatigué, qu'il a des frissons et de la courbature.

Examen à l'entrée (le 11 septembre). — La température oscille entre 38°5 et 39 degrés, le pouls bat à 85, le visage est coloré, on note des lésions eczémateuses assez discrètes dont le début remonte à plusieurs mois au niveau de la face, du dos de la main et de la face externe des avant-bras.

Appareil digestif : Sécheresse de la bouche, anorexie, langue

normale, mauvaise denture; examen de l'abdomen négatif, selles normales, foie non douloureux mesurant 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire, rate non perceptible.

Appareil pulmonaire : Toux et dyspnée sans expectoration; submatité des deux bases avec quelques râles sous-érépitants fins.

Appareil circulatoire : Bruits du cœur lointains mais normaux. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 3,5.

Autres appareils : Rien à signaler.

Le lendemain on assiste à l'apparition d'un ictère. La peau et les muqueuses se colorent; la langue devient sèche, un peu rôtie, on note la présence d'un herpès labial. Les signes de condensation pulmonaire sont plus accentués surtout au niveau de la base droite. L'examen des urines donne les renseignements suivants : albumine, 0,65, glucose, 2,80, présence d'urobiline. Pas de sels ni de pigments biliaires, ni d'acétone.

Le 14 septembre, commence à apparaître un hoquet assez continu durant jour et nuit. La recherche des points douloureux phréniques est négative. Le hoquet dure quatre à cinq jours, puis disparaît complètement. A signaler pendant cette période quelques manifestations hémorragiques constituées uniquement par des épistaxis.

Le 18 septembre, apparition d'une éruption siégeant sur tout le corps, sauf sur la face, et affectant successivement un type urticarien puis scarlatiniforme, léger prurit : il s'agit nettement d'un érythème, car la pression du doigt fait disparaître la coloration. Cette éruption dure quatre jours; on assiste à une desquamation en lambeaux, tardive, neuf jours après la fin de l'éruption.

La courbe thermique présente des particularités sur lesquelles il convient d'insister. Depuis l'entrée du malade à l'hôpital jusqu'à l'apparition de l'éruption, on constate une première poussée thermique coïncidant avec l'ictère.

La veille de l'éruption, la température était tombée à 37 degrés; pendant toute la durée de la poussée érythémateuse, recrudescence fébrile suivie d'une nouvelle chute en lysis assez rapide. Enfin, après trois jours d'apyrexie, on assiste à une nouvelle poussée thermique dont l'acmé coïncide avec l'apparition de la desquama-

tion. Cette poussée fébrile devait être la dernière, la température tombant à 37 degrés pour s'y maintenir définitivement. A remarquer que le pouls suit strictement la température au cours des diverses poussées et dans leur intervalle.

Examens complémentaires : dosage de l'urée sanguine, le 30 septembre : 0,32. Ce dosage n'avait pas été pratiqué pendant la période ictérique. Cholestérol sanguin, 1,55.

Albumine urinaire, le 30 septembre, 0,07.

Formule leucocytaire à la même date : sensiblement normale. Des recherches plus particulières sont pratiquées: Recherche du spirochète dans les urines, qui permet de constater, avec la technique de Fontana-Tribondeau, la présence de spirochètes (urines recueillies aseptiquement après sondage vésical).

Une inoculation au cobaye est faite le 1^{er} octobre 1935 avec le culot de centrifugation de 10 cm³ d'urine.

Dans les jours qui suivent l'inoculation, on ne constate pas l'apparition d'un ictère ni de manifestations hémorragiques. Cette inoculation n'a pas été renouvelée.

Un séro-diagnostic pratiqué par M. le Professeur Pettit s'est révélé positif.

Vers la fin du mois d'octobre, l'état général est redevenu satisfaisant, il n'y a plus de température. Il persiste encore un léger subictère au niveau des conjonctives. La desquamation se poursuit au niveau des extrémités. Il n'y a pas d'alopécie. Le foie et la rate sont normaux, l'auscultation pulmonaire est absolument négative. Le malade quitte l'hôpital avec un état satisfaisant.

En résumé, chez un malade, dans les anamnestiques duquel on a pu noter un bain récent en rivière et un séjour trois fois renouvelé dans la vase d'un vivier jusqu'à mi-cuisses, on constate l'existence d'un processus infectieux avec aspect congestif des téguments, ictère, herpès labial, signes de condensation pulmonaire plus marqués à droite, hoquets d'une durée de quatre à cinq jours, éruption à type urticarien, puis scarlatiniforme, suivie de desquamation tardive, et tout cela évoluant avec une courbe thermique tout à fait spéciale

caractérisée par l'existence de trois poussées fébriles avec, dans l'intervalle, chute de température à 37 degrés.

OBSERVATION III.

(Malade de M. le Professeur CREYX.)

*Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère grave,
à issue fatale.*

C... (Clovis), âgé de 51 ans, manœuvre, entre le 22 novembre 1935 dans le service de M. le Professeur Creyx.

Depuis le 13 il se sent malade et accuse de la céphalée, de la fièvre, des courbatures et une grande faiblesse des jambes. Peu après il devient jaune, mais reste néanmoins à bord de la gabare qu'il nettoyait, jusqu'à son entrée à l'hôpital.

Il déclare alors avoir bu de l'eau de rivière et avoir manipulé de la vase.

A l'examen, on remarque que cet homme est amaigri et assez prostré. Il présente une coloration jaune canari de toute la peau. La cornée et les conjonctives sont également jaunes et injectées.

On constate quelques pétéchies, à la suite de piqûres de puces. Léger bruit. Il se plaint de douleurs musculaires.

On est surtout frappé par la faiblesse et la prostration de ce malade, qui perd ses urines involontairement.

La température est de 37°; le pouls est à 84.

Du côté de ses voies digestives, il présente un état nauséux permanent. Il est quelque peu constipé.

Les selles sont grises.

Le foie hypertrophié, mais non douloureux, déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. La rate semble perceptible.

A la percussion, les champs pulmonaires sont légèrement submats; la respiration est un peu diminuée et rude à l'auscultation.

Appareil cardio-vasculaire : les bruits du cœur sont assourdis : 84 pulsations à la minute.

Tension artérielle à l'appareil de Pachon : Mx, 17; My, 11; Mn, 8; Io, 4.

Du côté du système nerveux, il n'y a pas de raideur de la nuque, mais le signe de Kernig est positif.

Les pupilles oculaires sont égales et réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Les réflexes rotuliens sont normaux, les achilléens diminués.

Myalgies pénibles.

Quelques ganglions inguinaux sont accessibles à la palpation.

Examens de laboratoire :

Sang, B.-W. négatif;

Urée, 4 g. 50 par litre;

Hémoglobine, 60 p. 10;

Numération globulaire :

Hématies, 2.500.000;

Leucocytes, 21.200;

Formule leucocytaire :

Lympho, 7 p. 100;

Mono, 9 p. 100;

Poly, 83 p. 100;

Eosino, 1 p. 100.

Dans le liquide céphalo-rachidien, l'analyse chimique révèle : albumine, 0,40; glucose, 0,50, et chlorures, 7 g. 10 par litre; il n'y a pas d'urobiline ni de pigments, ni de sels biliaires. On y trouve 11 lymphocytes par millimètre cube.

Les urines sont de couleur acajou; elles contiennent 17 centigrammes d'albumine et 9 g. 2 d'urée par litre; présence d'urobiline et de sels biliaires; pas de pigments.

Par la suite, la prostration de ce malade s'accroît. Son ictère devient flamboyant.

Le 27, la température monte de 36°4 à 37°2; ébauche possible d'un deuxième cycle fébrile.

L'ictère persiste toujours avec la même intensité. En plus apparaît un érythème morbilliforme discret qui respecte la face.

Malgré le traitement mis en œuvre dès le début (goutte à goutte rectal uroforminé et adrénaliné), le malade s'affaiblit de plus en plus. Il présente quelques vomissements bilieux. La prostration est extrême.

La température s'abaisse et il meurt le 2 décembre en hypothermie (35°2) après avoir uriné un peu de sang.

A l'autopsie on est frappé de l'ictère intense des téguments et des viscères. Le foie n'est pas hypertrophié; il présente une ébauche de dégénérescence graisseuse.

Les reins sont petits, très congestionnés. Les surrénales ne paraissent pas modifiées.

Tout le tube digestif est parsemé d'hémorragies diffuses. Le péricarde a une teinte jaune intense. Le cœur, mou, ne contient pas de caillots. Les poumons sont fortement congestionnés.

La recherche des spirochètes a été négative dans les fragments d'organes, sans doute par suite d'un prélèvement trop tardif.

En résumé, cet homme a présenté un ictère grave à évolution fatale dont l'origine spirochétosique a été confirmée par une séro-agglutination du spirochète ictéro-hémorragique pratiquée par nous-même, positive à un taux supérieur au 1/10.000°.

OBSERVATION IV.

(Travail original publié par MM. M. CREYX, P. GEORGET et H. BONNEL, dans le *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 juillet 1935.)

Spirochétose ictéro-hémorragique à forme paraplégique avec abolition des réflexes tendineux des membres inférieurs, et urobilinorachie.

Le 1^{er} décembre 1934 entre à l'Hôpital Saint-André, dans le service de M. le Professeur Creyx, le nommé M... (Marcel), 28 ans,

plongeur dans un grand restaurant de Bordeaux, où les rats pullulent.

Son médecin le fait hospitaliser pour paraplégie accompagnée de signes méningés.

L'affection a débuté brusquement dans l'après-midi du 26 novembre, par de violents maux de tête, des douleurs lombaires qui ont obligé le malade à cesser d'emblée son travail et à s'aliter. En dépit d'un interrogatoire minutieux, il n'a été possible de mettre en évidence aucun prodrome tel qu'angine ou trouble gastro-intestinaux. Une petite plaie de la face dorsale de la main gauche est la conséquence d'un léger traumatisme banal : la morsure d'un rat n'est pas en cause. Pendant la nuit du 26 au 27, les douleurs persistent; le 27, elles s'intensifient, irradiant dans les membres inférieurs. Le malade essaie de se lever, ébauche quelques pas dans sa chambre en s'accrochant aux meubles : il sent ses jambes se dérober et se recouche à grand peine. On note à ce moment-là deux ou trois vomissements. Les jours suivants, la paraplégie devient complète; il n'y a pas de troubles des sphincters. Il existe de la constipation et de l'oligurie (urine fortement colorée). Au dire du malade, la température aurait été assez élevée sans autre précision. Dans les antécédents, rien que de banal : angine simple en 1927; hernie inguinale opérée il y a quatre ans. Pas de passé éthylique ou vénérien avoué. Ainsi se présente le résumé de l'histoire que nous sommes arrivés à reconstituer avec peine, le malade se trouvant prostré à la façon d'un typhique, répondant avec peine aux questions, mais cependant de manière lucide. Le 2 décembre, les téguments sont légèrement jaunâtres et les conjonctives fort injectées. On voit au niveau de la lèvre supérieure un bouquet d'herpès manifeste. La température est de 38°4, le pouls à 92.

L'examen du système nerveux décèle une paraplégie : le malade ne peut déplacer ses jambes dans son lit; les réflexes rotuliens et achilléens se trouvent abolis. On arrive à fléchir passivement les jambes sur les cuisses et les cuisses sur le bassin, mais dès que sur les cuisses fléchies on essaie d'étendre les jambes on arrache des cris au malade et on éprouve une résistance violente : signe de Kernig que l'on reproduit d'ailleurs à volonté par la manœuvre

classique. Le malade est raidi dans son ensemble; si l'on ne rencontre aucune manifestation anormale du côté des membres supérieurs, on note de la raideur de la nuque dans la flexion et la rotation de la tête. Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation; elles sont égales. Il n'y a pas de troubles visuels ni auditifs. Le malade, lorsqu'on veut l'asseoir, n'accuse pas de sensation vertigineuse; on ne fait alors qu'exaspérer les douleurs lombaires et celles des membres.

Du côté du tube digestif et de ses annexes, signalons la fétilidité de l'haleine, l'aspect saburral de la langue blanche au centre, rouge sur les bords. L'abdomen est légèrement météorisé, mais non douloureux. Il n'y a ni diarrhée, ni taches rosées lenticulaires. La matité hépatique est normale et l'hypocondre droit n'est pas douloureux.

Système cardio-vasculaire et appareil hémolympatique : bruits du cœur normaux; pouls régulier, bien frappé; tension artérielle (au Pachon) : Mx, 16; Mn, 7; Io, 3,5. Pas d'adénopathies appréciables (nous avons omis de rechercher les adénites épitrochléennes). La rate est percutable.

Du côté urinaire : globe vésical volumineux. Le catéthérisme qui a été inutile les jours suivants a donné issue à un litre d'une urine foncée, rougeâtre.

Voici les résultats des examens biologiques complémentaires qui nous ont été obligeamment fournis par la pharmacie (prof. Labat) et par le laboratoire de l'Hôpital Saint-André (prof. agrégé Damade):

Urine (1 litre) :

Urée, 14 g. 7;
Phosphates, 0 g. 80;
Chlorures, 0 g. 70;
Albumine, 0;
Sucre, 0;
Urobiline, présence.

Sang :

Hémoglobine, 70 p. 100;
Hématies, 3.060.000;

Leucocytes : 10.400 :

Polynucléés neutrophiles, 77 p. 100;

Lymphocytes, 16 p. 100;

Mononucléés, 7 p. 100;

Hématies normales;

Réaction de B.-W., 0;

Réaction de Meinicke, 0;

Réaction de Kahn, 0;

Hémoculture (bile et bouillon), 0;

Azotémie : 1 g. 10.

Nous avons pratiqué une ponction lombaire, et avons obtenu un liquide céphalo-rachidien non hypertendu et clair. Toutefois, ce liquide vu de près, sur fond noir, soit perpendiculairement à l'axe du tube, soit surtout dans cet axe, nous a montré à sa surface une teinte verdâtre, une fluorescence indiscutable, que nous avons spontanément rapportée à la présence d'urobiline, ce que l'examen chimique a confirmé.

Liquide céphalo-rachidien :

126,77 éléments à la cellule de Nageotte : Lymphocytes;

Recherche du bacille de Koch, 0;

Réaction du B.-W., 0;

Albumine, 0,54;

Glucose, 0,50;

Chlorures, 7,10;

Urobiline, *présence*.

Evolution. — Les jours suivants, on voit s'amorcer une crise polyurique qui atteint son maximum (3 l. 900) le 6 décembre au moment où la température descend au-dessous de 37 degrés. La teinte de l'urine est acajou. La coloration jaune des téguments s'est accentuée. L'injection conjonctivale a presque disparu; la prostration diminue. Les membres inférieurs récupèrent une partie de leur motilité, mais les phénomènes méningés et les douleurs per-

sistent. Les réflexes patellaires demeurent abolis. Dès le 4 décembre, ayant songé à une spirochétose ictérique à forme méningée, nous avons pratiqué les épreuves suivantes :

- 1° l'inoculation intrapéritonéale à un premier cobaye de 6m³ d'urine recueillis aseptiquement et centrifugés;
- 2° inoculation intrapéritonéale à un deuxième cobaye de quelques centimètres cubes de sang du malade;
- 3° l'inoculation intrapéritonéale à un troisième cobaye de 2 cm³ de liquide céphalo-rachidien assez fortement teinté de sang.

Aucun des trois animaux n'a présenté les signes de l'ictère infectieux. Seul, le troisième cobaye, 15 jours après son inoculation avec le liquide céphalo-rachidien, a subi un amaigrissement de 75 g. environ. Le 22 décembre, au laboratoire de l'Hôpital Saint-André, un quatrième cobaye est inoculé par les soins du Professeur agrégé Damade, avec les urines recueillies le même jour; comme les précédents, ce cobaye ne présente aucun phénomène pathologique digne de remarque. Le 16 janvier 1935, les 4 animaux étaient en bon état.

Or un séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique, effectué à l'Institut Pasteur de Paris grâce à l'amabilité du Professeur A. Pettit et de Mlle Erber, fut positif. Par la suite, nous avons pu observer l'agglutination du spirochète d'Inada et Ido par le sérum de ce malade dilué à un taux supérieur à 1 p. 10.000.

Du point de vue clinique, on notait au 10 décembre la disparition de la prostration, du subictère cutané, des phénomènes méningés et de l'impotence des membres inférieurs; l'ébauche des réflexes rotuliens et achilléens, surtout à gauche; la persistance des douleurs lombaires, des douleurs des membres et de la céphalée. Ce n'est que le 20 décembre que les réflexes tendineux des membres inférieurs reviennent à leur intensité normale. La courbe thermique, qui, à partir du 6 décembre, s'était équilibrée autour de 37 degrés, subit une nouvelle ascension dans son ensemble du 31 décembre 1934 au 10 janvier 1935, formant jusqu'à 38°2 quelques crochets réguliers. A ces crochets ont correspondu une recrudes-

cence de la céphalée et des douleurs des membres, douleurs étendues aux membres supérieurs. Toutefois, à cette période, aucune reprise des phénomènes du côté du névraxe et pas de nouvelle poussée d'ictère. La courbe des émissions urinaires est intéressante à considérer parallèlement : du 8 au 31 décembre, le volume de l'urine oscille régulièrement autour de 2 litres par vingt-quatre heures, sauf dans le nyctémère du 12 au 13, où il atteint 3 litres. Au moment de la nouvelle élévation thermique signant la rechute, il monte à 2 l. 600 pour redescendre ensuite à la normale. Ce n'est que vers le 15 décembre que la teinte acajou de l'urine a fait définitivement place à la coloration citrine normale. A dater du 10 janvier 1935, le malade a repris du poids. Son teint s'est coloré, les douleurs des membres, l'asthénie, ont complètement disparu. Il sort de l'hôpital le 25 janvier 1935, après un traitement de 12 injections intraveineuses d'uroïdine.

OBSERVATION V.

(Due à l'obligeance du Médecin-Commandant GUILMAIN.

Observation prise par le Médecin-Capitaine RICHET.)

Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome pulmonaire.

B..., âgé de 24 ans, soldat cuisinier au 18^e train des équipages, détaché au bureau de la place, entre le 28 octobre 1935 à l'hôpital militaire. Le 25 au soir, il a été pris brusquement de frissons et de douleurs musculaires violentes dans la région lombaire et dans les jambes; il présente également un point de côté à la base gauche, tousses et crache.

A l'hôpital, dès l'entrée, l'attention est attirée sur l'appareil pulmonaire par la mention du billet d'hospitalisation : « Congestion de la base droite. » .

On constate que le malade, qui a plus de 39° de température, crache abondamment (crachats très épais, gluants, verdâtres, filants et fortement teintés de sang). Cependant l'auscultation ne montre aucune localisation précise et on ne décèle que quelques râles

crépitants et quelques ronchus diffus dans l'étendue des deux champs pulmonaires. Pas de souffles, pas de crépitants, pas de modification appréciable de la sonorité et de la transmission des vibrations.

Le murmure vésiculaire est diminué partout et ceci semble dû à ce que le malade disant souffrir beaucoup de sa base gauche, retient sa respiration. On compte 20 respirations à la minute.

Le foie est un peu gros, son bord inférieur déborde nettement les fausses côtes et est douloureux.

La rate est perceptible sur 4 travers de doigt.

La langue est très saburrale et la constipation opiniâtre depuis le début de la maladie.

Douleurs musculaires généralisées à la palpation, surtout aux mollets et aux cuisses. Le sujet est parfaitement lucide, mais recherche le repos et l'immobilité.

Le 29, apparition d'un subictère conjonctival avec injection des conjonctives.

Une légère raideur de la nuque et un léger Kernig décèlent une irritation méningée nette, quoique peu accusée. Pas de vomissements. Pas de céphalée, ni parésies, ni contractures.

Le 30, l'ictère se généralise. Il est de moyenne intensité, teinté de rouge aux pommettes, qui revêtent la teinte « grenade mûre » classique dans la spirochétose ictéro-hémorragique.

Il n'y a pas de prurit, pas de bradycardie. Un lavement ramène des matières verdâtres. L'interrogatoire, aiguillé par la suspicion de spirochétose, révèle alors qu'il y a de nombreux rats dans les cuisines du 18^e train et que le malade, cuisinier, a même été mordu par un rat 5 jours avant le début de la maladie.

Les crachats sont toujours verdâtres, collants, très sanglants, sans que les signes pulmonaires puissent en fournir une explication suffisante.

L'analyse des urines révèle 0 g. 12 d'albumine par litre, et la présence de sels et de pigments biliaires. Elles sont rouges et peu abondantes.

Dans les crachats, pas de B.-K., mais présence de diplobacilles Gram sans capsule; les spirochètes n'ont pas été recherchés.

Le 31, pas de changements au point de vue pulmonaire.

Depuis l'entrée, la température descend un peu au-dessous de 38° tous les matins, pour remonter aux environs de 39° le soir (39°1, le 31 au soir).

Douleurs articulaires et musculaires persistantes. Point de côté gauche persistant lui aussi. Le malade, très présent, est toujours aussi apathique et déprimé.

Diminution des signes d'irritation méningée.

La formule leucocytaire montre une polynucléose à 76 p. 100.

Depuis l'entrée, traitement anti-infectieux général : salicylate de soude et urotropine intra-veineuse tous les jours, lavements froids, boissons.

Le Todd-acétate a été supprimé en raison des signes d'hépatonéphrite. On continue la révulsion et la quinine.

L'ictère moyen, teinté de rouge, persiste aux pommettes et aux conjonctives, ainsi que sur tout le corps.

Le 1^{er} novembre au matin, rémission : température, 37°5.

Le pouls qui était à 126 le 30 au soir, à 100 le 31 au matin, est tombé à 60.

Tension artérielle au Vaquez-Laubry : Mx, 9; Mn, 6.

Le 2, la température baisse définitivement jusqu'à la normale. Les signes de condensation de la base gauche disparaissent.

L'ictère ne fonce pas.

Pas de pneumocoques dans les crachats.

Urée sanguine, 0,50 par litre.

Résultat de l'hémoculture : négatif.

Les jours suivants : Persistance de l'amélioration. Pas de rechûte fébrile.

9 novembre :

Albumine, 0;

Pigments et sels biliaires, 0.

Le 18 novembre, un cobaye inoculé le 5 novembre avec les urines du malade, meurt en présentant un ictère intense et des suffusions sanguines généralisées. On n'a pas retrouvé de spirochètes dans les frottis de foie et de rate (recherche tardive).

Le 25 novembre, un séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique, pratiqué par nous-même, s'est révélé positif à un taux supérieur au 1/10.000°.

OBSERVATION VI.

(Observation du Médecin-Capitaine RICHET. — Service de M. le Médecin-Lieutenant-Colonel FAUQUÉ.)

*Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome méningé pur.
Syndrome de Costa et Troisier.*

Un soldat, D... (André), entre le 16 août 1935 à l'Hôpital militaire avec la mention « Rhumatisme articulaire aigu probable. Torpeur marquée. Température à 40°2. »

Depuis le 4 août, cet homme souffre de l'épaule droite, puis de l'épaule gauche, au point que le sommeil devient impossible. Le 12, il se rend à l'infirmerie, souffrant de céphalée et de violentes douleurs lombaires; les scapulagies se sont atténuées. Il est anorexique et a eu un vomissement.

A son entrée à l'hôpital, le malade est très abattu, dans un état voisin du taphos. Le facies est vultueux, les conjonctives sont injectées. La céphalée est toujours vive.

La langue est saburrale, sauf sur les bords qui sont rouges.

La fosse iliaque droite est douloureuse à la pression; celle-ci provoque un gargouillement.

La rate est percutable sur 4 travers de doigt.

Le pouls est dicrote, bondissant à 100, tandis que la température est de 40°3.

A l'auscultation du cœur le premier bruit est prolongé et légèrement soufflé.

Le lendemain, la température tombe à 37°8; le pouls est à 88; l'abattement persiste.

Mais dans la soirée, le malade se plaint violemment de la tête; il se met à s'agiter au point qu'il faut l'isoler.

Comme la veille, il n'y a aucun signe méningé objectif : pas de raideur de la nuque, pas de Kernig.

La température est de 38°9. Dans les urines, on trouve 8 cg. d'albumine par litre.

Un traitement salicylé par os et par la voie intraveineuse a été appliqué dès le début.

Le 18 août, le malade présente de la photophobie et on peut constater une légère raideur de la nuque avec ébauche de Kernig. Il est toujours très agité. La céphalée est intolérable. A noter un vomissement. Présence d'herpès labial. Il n'y a pas trace d'ictère.

Une ponction lombaire aussitôt pratiquée laisse écouler en jet un liquide céphalo-rachidien légèrement trouble, dans lequel l'analyse chimique a révélé 0 g. 60 d'albumine et 0 g. 62 de sucre par litre. A la cellule de Nageotte, on trouve 98 éléments par mm³, constitués surtout par des polynucléaires. Il n'y a pas de ménin-gocoques, ni de B.-K. Aucun germe ne s'est développé par la culture.

Une hémoculture et un séro-diagnostic T.A.B., pratiqués dès l'entrée du malade, ont été négatifs.

Le lendemain 19 août, on peut constater une amélioration notable.

La rachialgie a disparu. La céphalée s'est atténuée. Il persiste une certaine raideur de la nuque et un léger Kernig. Les pupilles sont égales et réagissent bien à la lumière et à l'accommodation.

Il n'y a plus de photophobie. Pas de raie méningitique, pas de vomissement. Tous les réflexes tendineux et cutanés sont normaux.

Foie et rate ne sont pas augmentés de volume. L'abdomen n'est plus douloureux. Constipation. Diurèse normale.

Le 20 août, le liquide céphalo-rachidien est encore très légèrement trouble. Il contient 58,4 éléments au mm³, dont 50 p. 100 de lymphocytes.

Sa composition chimique est la suivante : albumine, 0 g. 40; sucre, 0,53 et chlorures, 7,40 p. 100. L'épreuve du benjoin colloïdal est la suivante : 0000022000001220.

Examen du sang : Hémoglobine, 90 p. 100.

Numération globulaire :

Hématies, 4.125.000;

Globules blancs, 7.500.

Formule leucocytaire :

Lympho, 42 p. 100;

Mono, 10 p. 100.

Poly, 48 p. 100.

Dans la suite, les symptômes méningés disparaissent rapidement et l'état général s'améliore considérablement. Température et pouls sont normaux.

Mais dans les premiers jours de septembre, *reprise des phénomènes* avec céphalée, rachialgie, arthralgies surtout marquées au niveau des épaules, asthénie et recrudescence fébrile. Une défervescence définitive a bientôt lieu et cet homme quitte l'hôpital avec 45 jours de convalescence.

Rentré à son corps le 3 novembre 1935, il a un bon état général, mais déclare souffrir encore de céphalée et de myalgies de la région lombo-sacrée et des régions postérieures des cuisses et des jambes. Par ailleurs, un examen somatique ne révèle aucun signe objectif normal. Son état s'améliore définitivement à la suite d'injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique.

C'est alors que nous avons été appelé à pratiquer avec le sérum de ce sujet un séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique. Une agglutination et une lyse très nettement positives à un taux supérieur à 1/10.000^e permettaient d'affirmer le diagnostic de spirochétose méningée pure anictérique à spirochète d'Inada et Ido.

OBSERVATION VII.

(Rapportée à la Société de biologie, le 11 mai 1926,
par MM. F. BONNEL et M. CREYX.)

*Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux
avec polycholie intestinale.*

Un homme de 43 ans, après deux jours de vagues prodromes digestifs, est pris de frissons et d'une ascension de température (rectale) à 41°3. La température décroît en lysis jusqu'au cinquième

jour, où elle atteint 38°2 : recrudescence fébrile de quarante-huit heures, avec ictère : coloration intense des téguments et des muqueuses sans douleurs, sans modifications objectives à l'exploration de l'hypocondre droit; urines abondantes (1.500 cm³) légèrement albumineuses (20 cgr. par litre), de teinte acajou, puis café, selles verdâtres, *pléiochromiques*, absence d'hémorragies et de troubles nerveux. L'ictère fonce de plus en plus au dixième jour; la température est de 37°4 et oscille pendant cinq jours, autour de ce chiffre. Au quinzième jour de l'évolution, nouveau cycle fébrile de douze jours, 39°-40°, avec décroissance régulière de l'ictère en coïncidence de la recrudescence thermique. Nouvelle chute en lysis et guérison.

Les *recherches de laboratoire* ont montré une anémie modérée : 4.500.000 globules rouges par mm³ avec taux d'hémoglobine à 90 p. 100. Présence de quelques hématies granuleuses. Hyperleucocytose peu accusée (6.200 leucocytes par mm³) avec formule très voisine de la normale. A deux reprises (sixième et dix-septième jours) l'hémoculture a été négative; ont été négatives également les agglutinations des bacilles typhique et paratyphique aux taux de 1/50, 1/100, 1/500. L'inoculation intrapéritonéale au cobaye du culot de centrifugation de l'urine et du sang du malade est demeurée sans résultat.

Enfin, nous devons à l'amabilité des Docteurs A. Pettit et Joltrain le résultat du séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique, positif dans notre cas.

OBSERVATION VIII.

(Malade de M. le Professeur BONNIN.)

Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère catarrhal bénin.

M... (Louis), 33 ans, cultivateur, entre le 3 avril 1935 dans le service de M. le Professeur Bonnin, suppléé par M. le médecin de 1^{re} classe André, pour migraine intense accompagnée d'une température de 39°5 à 40°. Le début de ces malaises ne remonte qu'à

3 jours, mais depuis une quinzaine, cet homme se sentait fatigué. Il a présenté quelques frissons.

L'examen pratiqué le 5 montre un malade un peu abattu, prostré, mais qui répond convenablement aux questions qu'on lui pose.

On est frappé par l'aspect de son visage en « écorce de grenade ». Il a également un léger subictère des conjonctives et de l'herpès labial.

La langue est saburrale; anorexie; selles normales. Le foie déborde un peu le rebord costal. La rate est percevable sur 4 centimètres.

Température, 38°3;

Pouls à 80.

Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 6; Io, 2.

Les urines sont diminuées (700 cm³), choluriques.

Enfin on note une légère raideur de la nuque et une certaine diminution des réflexes tendineux. Pas de Kernig.

Examens de laboratoire :

Hémoculture, négative.

Sang Hb, 70 p. 100;

Hématies, 2.680.000;

Leucocytes, 5.200.

Formule leucocytaire :

Lympho, 5 p. 100;

Mono, 16 p. 100;

Poly, 79 p. 100.

Urée sanguine, 0,40 par litre.

Analyse du liquide céphalo-rachidien :

Albumine, 0,35 par litre;

Glucose, 0,80 par litre;

1,32 leucocyte par millimètre cube.

Urines :

Urée, 28,2;

Albumine, 0,04;

Glucose, 0;

Urobiline, forte présence;
Pigments biliaires, présence;
Sels biliaires, présence.

Assez nombreux leucocytes, hématies, cellules épithéliales.

Evolution. — Le 6, la teinte « écorce de grenade » se généralise à tout le corps. Le malade se plaint de myalgies généralisées.

Le 8, l'ictère est plus intense.

Les myalgies disparaissent; l'herpès se dessèche.

Température, 36°. Pouls, 60. Polyurie de 1.600 cm³.

Le 12, le malade, qui aurait accusé la veille un certain bien-être, se sent plus fatigué.

La température remonte à 37°; le pouls s'accélère (90).

Cet état dure de deux à trois jours, pendant lesquels le malade urine jusqu'à 1.900 cm³.

Il sort guéri, mais asthénique, le 17 avril.

Un cobaye inoculé le 12 avril avec quelques centimètres cubes d'urines du malade est resté sain.

Un séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique, pratiqué par nous, a été positif au 1/10 et au 1/100, le 12 avril, c'est-à-dire au dixième jour de la maladie.

Le 16 avril, l'agglutination du spirochète d'Inada et Ido a pu être nettement observée jusqu'au 1/1.000^e.

OBSERVATION IX.

(A paraître prochainement dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, par MM. J. SABRAZÈS, J. DUTRÉNIT et H. BONNEL.)

Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux bénin, suivie de séquelles (anémie, subictère, asthénie).

P... (Louis), âgé de 24 ans, charpentier, à Monflanquin (Lot-et-Garonne), entre le 29 octobre 1933, dans le service de M. le Professeur Sabrazès, parce qu'il présente du subictère; se sent faible et anémique.

Son médecin, le Docteur Lannelongue, lui donne des soins de-

puis juillet 1935, époque à laquelle cet homme a eu un ictère fébrile (38°5). Son teint, devenu jaune citron, se marquait aussi sur les muqueuses. Des pigments biliaires furent trouvés dans l'urine. Pas de décoloration complète des selles. Pas de prurit. Tachycardie. La rate est limitable par la percussion mais non accessible au palper.

L'épisode ictérique avait été précédé d'une période de dix à quinze jours d'asthénie, sans fièvre, nous dit le malade, période au cours de laquelle on s'aperçut, à l'examen des conjonctives et des gencives, devenues pâles, qu'il existait un certain degré d'anémie.

Le tube digestif laissait aussi à désirer. On notait de la constipation et une certaine sensibilité du rebord du foie ainsi que de la région vésiculaire.

Le séro-diagnostic fut négatif pour les bacilles typhique et paratyphique.

Quinze jours après, la température baissait progressivement jusqu'à la normale, après quelques grandes oscillations; l'ictère allait s'atténuant.

Cependant l'état de faiblesse persistant, une analyse du sang fut pratiquée. En voici les résultats :

La réaction de B.-W. est négative;

Le taux de l'urée sanguine est de 0,30 par litre;

Viscosité, 3.

Le séro-diagnostic de la mélitococcie est négatif.

Le séro-diagnostic T. A. B. est aussi négatif.

Hémoglobine, 90 p. 100.

Numération globulaire :

Hématies, 2.550.000 par mm³.

Globules blancs, 20.000 par mm³.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 23 p. 100;

Monocytes, 6 p. 100;

Polynucléaires, 69 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100.

C'est dans cet état d'anémie que nous avons examiné ce malade. Pâleur et subictère sont plus francs au niveau des conjonctives qu'à la peau. Le malade accuse un prurit généralisé, non très accentué.

Cet homme ne paraît pas notablement amaigri.

La température est de 36°6; 82 pulsations à la minute dans le décubitus dorsal.

L'appétit est conservé.

Le foie n'est actuellement pas douloureux; il mesure 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire et déborde un peu les fausses côtes.

La rate est percutable. La palpation de la région splénique détermine une douleur de l'hypocondre gauche.

On relève quelques micro-ganglions perceptibles dans les régions carotidiennes et sous-maxillaires. Dans l'aisselle gauche, présence d'un ganglion douloureux, gros comme une noisette.

Pas d'adénopathie inguinale.

Du côté du cœur, signalons un bruit de galop droit nettement exagéré par l'effort.

La tension artérielle est : Mx. 15; Pe. 8; Mn. 3,5; Io. 5, à l'oscillomètre de Pachon.

Rien à signaler au niveau de l'appareil respiratoire (70 respirations à la minute).

Réflexes oculaires, tendineux et cutanés normaux.

Un nouvel examen du sang, pratiqué le 4 novembre, donne les chiffres suivants :

Hémoglobine, 85 p. 100;
Globules rouges, 3.565.000;
Globules blancs, 3.720.

La formule leucocytaire est la suivante en décembre :

Lymphocytes, 26 p. 100; ,
Monocytes, 3 p. 100;
Polynucléaires, 64 p. 100;
Cellules de Turk, 1 p. 100.

Il y a plus d'hématies granuleuses que dans un sang normal (6 p. 100 au lieu de 1 p. 100 à 1 p. 1.000). Il y a aussi de très rares hématies à granulations basophiles.

Dans l'urine, dont la quantité est de 1 litre *pro die*, faible excès d'urobiline; pas de pigments biliaires ni d'albumine.

Pendant le séjour à l'hôpital de ce malade, il n'y eut aucun incident à signaler : la température se maintint au-dessous de 37°; le pouls, si ce n'est 4 clochers à 90, garda la même fréquence (80). Le volume des urines passa de 1 litre à 1 l. 500.

Nous étions donc en présence d'un anémique subictérique. Un ictère infectieux bénin remontant à trois mois avait laissé ces séquelles qui cédèrent au repos, à une médication appropriée, au régime, aux reconstituants du sang.

Un interrogatoire plus minutieux nous apprit que cet homme habitait une maison infestée de rats, et qu'au cours de la phase aiguë de sa maladie, il avait eu de l'herpès labial et une épistaxis.

Aussi bien, malgré l'absence de myalgies et de signes ménin-gés, cet ictère infectieux pouvait avoir une origine spirochéto-sique. C'est ce que nous nous demandâmes en recueillant l'histoire clinique et hématologique et cela malgré l'absence de tout syndrome hémorragique. Le taux des globulins était normal; le temps de saignement était de 3 minutes à 3,5; il n'existait aucune pétéchie ni saignement par les muqueuses. Depuis la phase aiguë de sa maladie, cet homme n'a plus eu d'épistaxis alors qu'auparavant il en présentait assez souvent.

Une séro-agglutination du spirochète ictéro-hémorragique nettement positive au 1/5.000 nous donna la certitude qu'il s'agissait d'un de ces cas d'ictère infectieux bénin dû à ce spirochète. Les séquences — subictères, anémie, asthénie — sont à considérer et méritent d'être bien connues et définies. Elles cèdent au repos, au fer, à l'arsenic, au régime et à un bon drainage intestinal.

OBSERVATION X.

(MM. DAMADE et L. ANDRÉ. *Journal de médecine de Bordeaux*,
10 mars 1934.)

*Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux,
consécutive à une morsure de rat.*

L... (René), 24 ans, jardinier à Eysines (Gironde), entré le 26 juin 1933 dans la salle de M. le Professeur Bonnin, à l'Hôpital Saint-André, se plaint depuis 3 jours de courbature rénale qui l'a obligé à se mettre au lit. Ictère depuis trois jours, vomissements, constipation, oligurie. Il raconte qu'il a été mordu par un gros rat gris à la partie inférieure de la jambe droite alors qu'il était en train de travailler, le 6 juin; il n'y a pas eu d'inflammation de la plaie.

Examen le 27. Fièvre, 38°5.

Ictère, langue saburrale.

Foie douloureux et un peu gros. Rate non perceptible.

Régions lombaires : douleurs légères réveillées au palper.

Bradycardie, 50 à 53. Pas de prurit.

Système nerveux : ébauche de Kernig, pas de raideur de la nuque. Réflexes très diminués.

Urines acajou, albumine, 0,30; glucose, 1,50; pigments et sels biliaires, fort excès.

Selles décolorées.

Ponction lombaire : albumine, 0,15; 140 éléments au millimètre cube, dont 90 p. 100 de lymphocytes.

B.-W. négatif.

Tension artérielle : Mx, 17; Mn, 5; Io, 5.

Evolution. — La fièvre tombe progressivement du 29 juin au 4 juillet. Puis hypothermie (36°2) du 4 au 10 juillet. Puis rechute (37°5 à 38°2) du 10 au 17 juillet, avec polyurie atteignant 3 l. 200. et pouls allant de 45 à 90.

L'ictère suit les variations de la température.

Le 4 juillet, se plaint de l'œil droit (conjonctives injectées, myosis). M. le Professeur Teulières diagnostique une iritis, mais celle-ci guérit rapidement en quatre ou cinq jours.

Recherche des spirochètes ictéro-hémorragiques. — Présence dans les urines le 5 juillet. Inoculation au cobaye positive (Laboratoire de l'Hôpital Saint-André).

Le séro-diagnostic n'a pu être fait.

Le sujet sort de l'hôpital le 19 juillet, guéri, mais amaigri et très fatigué.

OBSERVATION XI.

MM. R. DE GRAILLY et J. SARIC, A propos d'un cas de spirochètose ictérogène à allure d'ictère infectieux. *Gaz. hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 24 février 1935.)

Spirochètose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux bénin.

P... (Georges), âgé de 24 ans, adressé par M. le Docteur Daron, entre dans le service de M. le Doyen Mauriac, suppléé par l'un de nous, le 11 septembre 1934.

Ce malade présentait un ictère de faible intensité, sans prurit, avec des selles à demi décolorées; température à peine supérieure à la normale (37°-37°5), pouls ralenti à 60; diurèse bonne : 1.000 à 1.500 cm³ par vingt-quatre heures, d'une urine acajou; le foie, douloureux, déborde les fausses côtes; la rate est perceptible. Rien à signaler par ailleurs. L'état général est bon. Les divers examens biologiques donnaient les résultats suivants :

Urines (le 11 septembre) : albumine, 0,09; glucose, 0; acétone, 0; léger excès d'urobiline; présence de pigments biliaires; pas de sels biliaires.

Sang (le 11 septembre) : urée, 0,19 p. 100; cholestérol, 1,25 p. 100; Bordet-Wassermann négatif; séro-diagnostic fortement positif pour T. A. B. (le malade a été revacciné cette année).

Bref, on a l'impression d'un ictère banal, en régression, proche de la convalescence; de fait, en huit jours, la température descendait à 36°5-37°, le pouls remontait à 80, les selles se recoloraient, tandis que la coloration des urines et des téguments diminuait; et le 24 septembre, sans avoir présenté aucun incident nouveau, le malade quittait l'hôpital, soit treize jours après son entrée.

En somme, « ictère infectieux bénin » dont la symptomatologie et l'évolution, durant le séjour à l'hôpital, ne présentèrent aucune particularité. Mais toute différente avait été la phase d'installation; le 2 septembre. P... (Georges), qui travaillait depuis huit jours dans les cales d'un cargo, avait ressenti un frisson et s'était alité; pendant trois jours la température se maintint aux environs de 39°, tandis que le malade présentait des céphalées violentes, des courbatures généralisées, des rachialgies et des myalgies assez marquées pour qu'il attire l'attention lui-même sur ce point.

Ce n'est que le 6 septembre, soit quatre jours après le début du syndrome infectieux, qu'apparut l'ictère, tandis que les autres symptômes s'atténuaient en même temps que la température; il n'y eut à aucun moment de manifestations hémorragiques; les examens de sang et d'urine n'ont pas été pratiqués à cette période.

Ces particularités firent penser à la possibilité d'une spirochétose; au quinzième jour de la maladie, alors que l'ictère avait presque disparu, on injecta sous la peau du cobaye le culot de centrifugation de 5 centimètres cubes d'urine prise par sondage; six jours après, le cobaye présentait un ictère et des hémorragies nasales; il fut sacrifié le lendemain; l'autopsie montra des hémorragies viscérales multiples, surtout abondantes au niveau des poumons. Nous pûmes transmettre ce syndrome ictéro-hémorragique en série, en inoculant de la pulpe hépatique et rénale : trois cobayes présentèrent successivement ictère et hémorragies six jours après l'inoculation. Des imprégnations argentiques (méthode de Levaditi), faites sur des coupes d'organes dans le laboratoire de M. le Professeur Sabrazès, ont montré l'existence de nombreux spirochètes, très nombreux, en particulier au niveau du foie, bien plus rares au niveau des reins. Les animaux inoculés ont donc eu une spirochétose. Ses germes grêles et détendus rappellent ce que l'on voit dans les inoculations de spirochétose ictéro-hémorragique, mais l'épreuve de la séro-agglutination n'a pu être faite, à l'égard du germe de la spirochétose, ni avec le sérum du malade, ni avec celui des animaux inoculés.

OBSERVATION XII.

(Malade de M. le Professeur CARLES.)

*Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux
à recrudescence fébrile.*

Le 13 octobre 1934, entre dans le service de M. le Professeur Carles le nommé K... (Julien). De son métier, cultivateur, ce dernier venait de passer quelques jours à Arcachon, où il avait dormi à la belle étoile, à même le sable.

A son entrée à l'hôpital, ce malade se plaint de myalgies particulièrement vives au niveau des mollets. Les genoux sont également douloureux.

Il présente de l'herpès labial. Les conjonctives sont fortement injectées. Sa température est de 40°. Il aurait eu un peu de délire nocturne.

Deux ou trois jours après, sa température s'abaisse à 36°6, en même temps qu'apparaît un bel ictère généralisé de la teinte d'une grenade mûre.

Les urines contiennent 0 eg. 04 d'albumine, mais pas de cylindres. Les composants de la bile n'ont pas été recherchés.

Le 19 octobre, l'azotémie est de 0 g. 35. Pendant une semaine, la température reste inférieure à 37°.

Puis, du 28 octobre au 2 novembre, elle fait de grandes oscillations, allant de 36°5 à 39°7. La défervescence est ensuite définitive.

En résumé, l'évolution de cette maladie a été celle d'une spirochétose ictéro-hémorragique classique : 1^{er} septenaire : période d'état; 2^e septenaire : rémission; 3^e septenaire : recrudescence fébrile.

Il est regrettable que le laboratoire n'en ait pas apporté la preuve. L'inoculation au cobaye des urines de la première défervescence a été négative ainsi que la recherche des spirochètes. La séro-agglutination n'a pas été pratiquée.

OBSERVATION XIII.

(Malade observé par M. Touzin, interne.)

Spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome d'ictère infectieux, compliquée d'épistaxis abondante et de parotidite.

S... (Jean), âgé de 32 ans, employé de chai à Mérignac, entre pour ictère fébrile, le 22 août 1933, dans le service de M. le Professeur Bonnin, suppléé.

Sa maladie débuta dix jours auparavant par de la céphalée, des myalgies, des frissons, de la photophobie et du délire. Sa température était de 40° avec des signes méningés marqués, tels que raideur de la nuque, douleurs relativement vives surtout au niveau de la région frontale, signe de Kernig.

Peu après apparut un ictère qui s'accrut pour atteindre son maximum d'intensité le 18 août; dès lors, le malade présenta une teinte jaune brunâtre, généralisée, quelques saignements de nez et des urines foncées.

Ce syndrome persiste jusqu'à l'entrée à l'hôpital, mais alors les signes méningés disparaissent; les myalgies s'atténuent; il n'y a plus de photophobie.

Le 22 août 1933, le sujet est encore en bon état général, mais il a un ictère total cutanéomuqueux de la couleur d'une grenade mûre, avec prurit, mais sans éruptions. Le foie est gros et légèrement douloureux. Rate normale.

Appareil digestif : Anorexie, quelques vomissements, selles décolorées, totalement diarrhéiques, hoquet répété, langue chargée et sèche.

Appareil cardio-vasculaire : Rien à signaler. Tension : Mx, 13; Mn, 7; Io, 7; Pe, 9. Pouls, 70.

Système nerveux : Légers troubles de la vue à gauche sans altérations de la musculature externe.

Cependant ptosis (probablement par séquelles méningées).

Appareil respiratoire : Rien à signaler.

Appareil urinaire : Région lombaire un peu douloureuse, surtout à droite.

Polyurie, 3 l. 500. Couleur acajou.

En résumé : L'interrogatoire de ce malade a permis de situer entre le 11 et le 16 août la phase aiguë, marquée par l'intensité des signes généraux (temp. à 40°) et méningés.

Du 17 au 22 août a lieu la défervescence, en même temps qu'apparaît l'ictère, avec température normale et pouls ralenti.

Du 23 août au 1^{er} septembre survient la rechute; la température remonte à 40°; le pouls passe de 58 à 70.

Le volume des urines diminue de 3 l. 700 à 1 l. 700; elles contiennent de l'albumine et une forte quantité de pigments et de sels biliaires. Il y a 0 cg. 91 d'urée par litre de sang, le 30 août.

Enfin, il faut noter les deux incidents suivants :

- le 23 août, épistaxis abondante au point de nécessiter un tamponnement des fosses nasales;
- le 29 août, parotidite unilatérale gauche.

Après avoir été traité par des injections d'urotropine, des lavements froids, de l'extrait hépatique et du chlorure de Ca per os, une défervescence lente, mais définitive, se produit.

Pendant la convalescence, la polyurie dépasse 4 litres, l'ictère, la parotidite et les autres symptômes disparaissent.

Le 16 septembre, l'urée sanguine est de 0,57 par litre.

Une asthénie marquée persistera jusqu'à la sortie du malade de l'hôpital le 28 octobre.

La recherche des spirochètes dans les urines a été négative à trois reprises. On n'a pas inoculé de cobayes, ni recherché la séro-agglutination du spirochète ictéro-hémorragique, mais le tableau clinique de cet ictère infectieux a été suffisamment net pour qu'on puisse lui attribuer une origine spirochétosique.

CHAPITRE III

SUR QUELQUES SYMPTOMES DE LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

Nous ne voulons pas ici étudier dans le détail la séméiologie de la spirochétose ictéro-hémorragique. A propos des observations que nous venons de rapporter, nous nous bornerons simplement à signaler quelques symptômes dont certains sont assez rares et méritent pour cette raison de retenir notre attention.

1° *La courbe fébrile* : Elle revêt dans presque toutes nos observations le type classique avec rémissions, puis recrudescence fébrile. Plusieurs théories ont voulu expliquer la défervescence du neuvième jour.

Garnier et Reilly ⁽¹⁾ ont émis l'hypothèse que le passage des sels biliaires dans la circulation pouvait entraîner la destruction des parasites dans le sang. C'est un fait vérifié *in vitro*, mais qui n'explique pas la recrudescence fébrile du seizième jour.

On a invoqué plus justement l'influence hypothermisante de l'azotémie, celle-ci commandant l'abaissement de la température. C'est l'opinion de MM. de Lavergne et Perrier, qui s'est trouvée confirmée par MM. Etienne Bernard et Gilbert Dreyfus, Dargein et Bideau, Tixier et de Sèze.

Par contre, Brulé et Stéhelin publient une observation où lors de la rémission le taux de l'urée était normal alors que la courbe de température avait sa physionomie habituelle. Troisier, Léon-Kinderg et Monnerot-Dumaine, puis Merklen

(1) Garnier et Reilly. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1917, p. 4163.

et Adnot voient un spirochétosique chez lequel l'azotémie existait au début de la maladie puis baissait progressivement sans que sa rétrocession soit influencée par la rémission et la reprise fébrile.

Une troisième interprétation, actuellement admise, ne fait intervenir ni les sels biliaires, ni l'urée sanguine, mais s'appuie sur l'existence d'un cycle évolutif du parasite. La courbe fébrile des fièvres récurrentes relève du même mécanisme, comme H. Bonnin en concluait dans la thèse de Bonavita (Thèse de Médecine, Bordeaux, 1932).

Dans nos observations nous ne pouvons pas établir un parallèle entre l'azotémie et la fièvre, car les dosages de l'urée sanguine n'ont pas été suffisamment fréquents. On peut seulement noter que dans la plupart d'entre elles, l'azotémie est élevée comme il est de règle. Dans notre observation III en particulier elle est de 4 g. 50 par litre de sang et correspond à une température égale à 37°.

2° Le *pouls* suit les variations de la température. Pendant la phase aiguë il est accéléré, petit et hypotendu. Durant la phase de rémission et surtout pendant la convalescence nous avons constaté que la bradycardie (60) était bien la règle. A signaler dans l'observation VI un pouls dicrote, bondissant.

Deux fois nous notons des *troubles cardiaques* pouvant être en rapport avec le spirochète d'Inada et Ido : dans l'observation VI, le premier bruit est prolongé et soufflé à l'auscultation. Dans l'observation IX, il est signalé un bruit de galop droit nettement exagéré par l'effort. Le bruit de galop n'aurait été perçu qu'une fois par Costa et Troisier.

3° Les *myalgies* ont été quasi constantes; elles sont particulièrement nettes dans les observations I, III, V et VIII. Beaucoup plus rares sont les *arthralgies* dont se plaignaient les malades des observations V, XIV et VI. Dans cette dernière, en particulier, elles avaient fait envisager le diagnostic de « rhumatisme articulaire aigu probable ». Le symptôme n'est pas signalé dans le traité de M. le Professeur Pettit.

Les *ostéalgies* (observation I) sont également très rares. Elles ont été observées dans un cas de Sacquepée et Guy-Laroche.

Enfin l'*orchialgie*, telle qu'en présentait le malade de notre observation I, est un signe inédit dans la spirochétose ictéro-hémorragique.

4° Les *réactions méningées* sont fréquentes. Elles ont dominé la symptomatologie d'une partie de l'évolution de la maladie dans l'observation VI. On note aussi une forte réaction méningée à lymphocytes (140 éléments au mm³ dont 90 p. 100 de lymphocytes) dans l'observation X.

Beaucoup plus intéressante est notre observation IV qui rapporte le premier cas observé de spirochétose ictéro-hémorragique à *forme paraplégique* accompagnée d'*abolition totale des réflexes tendineux* des membres inférieurs et d'*urobilinorachie* (MM. M. Creyx, P. Georget et H. Bonnel, *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 juillet 1935). MM. M. Labbé, Boulin, Uhry et Ullman, qui rapportent une observation analogue à la séance du 8 novembre 1935 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n'en ont pas la priorité. Jusqu'alors dans la plupart des cas publiés de spirochétose ictérogène, l'état des réflexes tendineux des membres inférieurs ou bien était normal, ou bien plus souvent n'était même pas mentionné. Les mêmes réflexes étaient exagérés dans une observation de Laubry et Foy (Soc. Méd. Hôp., Paris, 21 oct. 1910, p. 230), et dans les observations IV (Troisier, Mlle Erber et Monnerot-Dumaine) et XIII (inédite) de la monographie de J. Troisier et Y. Boquien (2).

Ces auteurs pouvaient écrire : « Jamais il n'a été constaté de phénomènes paralytiques, sauf dans un cas de spirochétose ictérogène observé par Izard et Tamalet qui ont vu, au cours d'une deuxième rechute, une paralysie faciale périphérique accompagnée d'une légère réaction méningée. » Cependant la diminution des réflexes a été notée dans les observations de Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg (Soc. Méd. Hôp.

(2) Troisier et Boquien, la Spirochétose méningée, Paris, 1933.

Paris, 28 oct. 1940) et de Guillain et Richet fils (*ibid.*, p. 289), puis dans les observations XVII et XVIII de la monographie de Troisier et Boquien, et enfin dans une observation de Troisier, Bariety et Brouet (*Soc. méd. hôp. Paris*, 9 nov. 1934, p. 1451). L'abolition des réflexes tendineux des membres inférieurs n'est relatée que dans une observation de Guillain et Richet fils, dans notre observation IV, puis dans le cas de spirochétose ictérogène publié en novembre 1933 par MM. M. Labbé, Boulin, Uhry et Ullman.

5° L'ictère s'est retrouvé constamment dans nos observations sauf dans le cas de spirochétose méningée pure. Le plus souvent un certain degré de congestion vasculaire lui donnait cette teinte « grenade mûre » si caractéristique.

Du point de vue pathogénique, il traduit la cholémie pigmentaire. Celle-ci ne relève pas d'une angiocholite. Widal et Abrami ont incriminé l'hépatite parenchymateuse; or, dans la spirochétose le foie n'est pas en général dégénéré, ni atrophié, mais plutôt hypertrophié sans grandes altérations cellulaires.

L'action hémolytique est plus certaine et se traduit par une anémie souvent élevée et tenace comme dans notre observation IX. Aussi bien, il est raisonnable de penser que l'ictère de la spirochétose ictéro-hémorragique est un ictère mixte dû à l'hémolyse à laquelle se surajoute un certain degré d'hépatite.

6° Les troubles sanguins s'accompagnant d'hémorragies ont été rares. A signaler des pétéchies et une hématurie dans l'observation III, des épistaxis dans les observations II, IX et XIII; dans cette dernière un tamponnement des fosses nasales a été nécessaire.

7° Du côté de l'appareil digestif, l'étude des selles est intéressante. Pour Valassopoulo ⁽³⁾ « la constipation est de règle...

(3) Valassopoulo. 1^{er} Congrès égyptien de Médecine, Le Caire, Paris, 1902.

Les selles sont colorées comme d'habitude, même bilieuses, pendant les trois ou quatre premiers jours de la maladie, après lesquels elles se décolorent la plupart du temps, devenant argileuses, d'un gris cendré et même tout à fait blanches... Plus l'ictère est foncé, moins sont colorées les selles... La conservation de la couleur des matières fécales dénotait habituellement une issue favorable. »

Fiessinger estime que les selles ne sont pas dépigmentées en général. Pour Wilmaers et Renaux « les excreta intestinaux, et ceci est très caractéristique, sont presque toujours colorés ». Pour cette raison, la décoloration des fèces mérite d'être remarquée dans nos observations I et XIII.

Par contre, dans l'observation VIII, un nouveau syndrome exceptionnel de la spirochétose ictéro-hémorragique est signalé : la *polycholie intestinale* (4).

Dans l'observation XIII une *parotidite* est mentionnée : cette complication n'a été signalée que très rarement (Widal et Abrami, Valassopoulo, Garnier et Reilly, Ricardo Jorge).

8° Les *troubles pulmonaires* sont peu communs dans la spirochétose ictérigène. Légers dans nos observations II et III, ils sont au contraire intenses au point de dominer le tableau clinique dans l'observation V. Les cas de spirochétose ictérigène à syndrome pulmonaire analogues à celui que nous rapportons sont assez rares.

9° Il en est de même de l'*iritis*, bénigne dans notre observation X.

10° Les manifestations cutanées sont plus fréquentes. L'*herpès*, signe classique, était net dans nos observations II, IV, V et VIII.

Le *prurit* que présentaient nos malades II, IX et XIII a déjà été signalé par Lortat-Jacob et Deglaire (1919) et par Lemierre et Levesque (1923) en particulier.

(4) F. Bonnel et Creyx. Soc. de biologie, 11 mai 1926, p. 1287.

L'éruption érythémato-maculeuse du malade dont nous rapportons l'observation sous le numéro II est un symptôme peu commun. Nolf et Firket⁽³⁾ ont décrit une éruption d'aspect morbilliforme, persistant 2 ou 3 jours au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique. Dans l'observation II il s'agissait d'une éruption érythémateuse affectant successivement le type urticarien, puis scarlatiniforme, suivie d'une desquamation tardive coïncidant avec l'acmé de la recrudescence fébrile.

11° Les examens de Laboratoire ont révélé les modifications habituelles dans la spirochétose ictéro-hémorragique :

- du côté du *sang*, anémie, leucocytose, polynucléose et azotémie;
- du côté des *urines*, albuminurie, cylindres, avec souvent présence d'urobiline, de pigments et de sels biliaires;
- du côté du *liquide céphalo-rachidien*, hyperalbuminose légère, leucocytose avec lymphocytose.

Dans l'observation VI, une polynucléose a précédé l'apparition des lymphocytes comme il est de règle au début de la spirochétose méningée. Enfin, insistons sur un fait que nous n'avons trouvé signalé nulle part, c'est la présence d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien (obs. IV), mise en évidence par le procédé chimique habituel et par la fluorescence spontanée de la tranche supérieure du liquide.

(3) Nolf et Firket, Arch. Méd. Belg., 1918, p. 380.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

Nous venons de voir que nos observations de spirochétose ictéro-hémorragique relataient une symptomatologie nettement polymorphe dans laquelle des signes exceptionnels avaient pu être constatés.

Mais, dans la pratique, le diagnostic clinique de cette affection dans sa forme classique repose sur des éléments à peu près constants : intensité de l'ictère, injection des conjonctives, herpès, azotémie, signes méningés et rechute.

Aussi un examen clinique attentif permettra d'éliminer :

1° *L'ictère toxique* : opéré qui a été soumis deux jours avant à une anesthésie prolongée — syphilitique qui vient de terminer une série de produits arsenicaux — gens intoxiqués par le phosphore, le plomb, l'acide picrique, le tétrachlorétane, etc.;

2° L'ictère qui succède à une crise de *colique hépatique* où la notion d'une crise douloureuse particulièrement intense attire l'attention;

3° L'ictère de la *cirrhose du foie* qui s'accompagne d'antécédents éthyliques, de troubles digestifs, d'épistaxis, d'hématémèses, d'œdèmes discrets, de troubles nerveux et d'ascite;

4° L'ictère de la *maladie de Hanot* évoluant pendant des années avec des poussées successives pendant lesquelles l'ictère fonce et avec des modifications de volume et de consistance du foie et de la rate;

5° L'ictère de la *syphilis secondaire* reconnaissable aux

stigmates de la spécificité (roséole, plaques muqueuses, adénopathies, etc.) en attendant que l'épreuve de Bordet-Wassermann fournisse la réponse du laboratoire;

6° L'*ictère catarrhal* qui survient sans fièvre en s'annonçant par des phénomènes de catarrhe digestif (langue blanche, nausées, anorexie, gastralgie).

Beaucoup plus délicat est le diagnostic des *ictères infectieux*. Certains d'entre eux sont dus au spirochète d'Inada et Ido. Mais d'autres germes peuvent être en cause; citons le pneumocoque, le streptocoque, les microbes anaérobies (*B. perfringens*, *bacillus icterogenes*, etc.), le bacille d'Eberth, les colibacilles.

Voici deux observations bordelaises d'ictères graves à issue fatale soupçonnés d'être de nature spirochétosique dans lesquels la clinique seule est impuissante à affirmer un diagnostic.

OBSERVATION XIV.

V... (Louis), âgé de 46 ans, exerçant la profession de tripier, entre le 6 juin 1935 dans le service de M. le Professeur Bonnin. Depuis quelques jours, il souffre de crampes, de myalgies et d'arthralgies.

A son entrée, on remarque son facies plombé et un subictère généralisé. Toutes les masses musculaires et les articulations sont douloureuses au point qu'il gémit sans cesse et évite tout mouvement. La température s'élève à 38° et le pouls est à 88.

Tension artérielle : Mx, 10; Mn, 7; Io, 1/2.

Il n'a pas d'hémorragies.

Le liquide céphalo-rachidien contient quelques lymphocytes; son analyse chimique est la suivante :

Albumine, 0,18 par litre;

Glucose, 0,86 par litre;

Chlorures, 7,1 par litre;

Le sang contient 0,95 d'urée.

Formule leucocytaire :

Lympho, 5 p. 100;

Mono, 7 p. 100

Poly, 88 p. 100.

Urines :

Albumine, 4 g. 10.

Glucose, 0 g. 90.

Présence d'urobiline, de pigments et de sels biliaires.

Dans le sédiment, il y a d'assez nombreux leucocytes, quelques hématies et quelques cellules rénales.

Le 8 juin dans la soirée, le malade commence à délirer, en même temps que son ictère fonce et que son pouls monte à 120.

Il meurt brusquement le lendemain en rendant par la bouche un flot de sang et de bile.

En résumé, il s'agit d'un cas d'ictère infectieux à issue fatale dont l'origine ne peut être déterminée avec certitude, malgré les myalgies, les arthralgies et l'azotémie. En effet, l'inoculation des urines à un cobaye a échoué et le séro-diagnostic n'a pas pu être pratiqué, en raison de la brusquerie de la mort.

Par suite de l'état de décomposition avancée du cadavre, il n'a pas été possible de faire des constatations anatomiques intéressantes.

OBSERVATION XV.

Le sieur Bl... (John), marin, âgé de 28 ans entre le 9 décembre 1931 dans le service de M. le Professeur Bonnin parce qu'il présente un ictère depuis une dizaine de jours.

Le début en a été marqué par un épisode fébrile (38°-38°,5). A son entrée, la température et le pouls sont normaux, mais il a tous les signes d'un ictère franc, cholurique avec décoloration des selles.

Le 11 décembre 1931, le malade, qui était faible, mais parfaitement lucide, se met à délirer. L'ictère persiste sans se modifier. Les

urines, vert olive, sont très abondantes. Ses gencives saignent, mais il n'a pas d'autres hémorragies. Ni Kernig, ni raideur de la nuque. Les réflexes tendineux sont très vifs. Son délire est constant, avec agitation.

Le 15, il tombe dans le coma. Son visage s'est un peu décoloré, mais la teinte générale de la peau est plus foncée. Le pouls monte à 130; la température est normale.

Il meurt dans la soirée malgré le traitement mis en œuvre dès le début : injections d'urotropine, de septicémine, de benzoate de mercure et de sérum physiologique.

L'examen anatomo-pathologique des organes montra une dégénérescence centrale du foie avec atrophie du lobe gauche et une forte congestion des deux reins.

Les examens de laboratoire pratiqués pendant la maladie n'apportent pas non plus d'éléments nouveaux : les urines contenaient une forte quantité d'urobiline et de pigments biliaires et quelques centigrammes d'albumine, avec cylindres granuleux et hématies dans le sédiment.

Formule leucocytaire :

Lympho, 4 p. 100;

Mono, 5 p. 100;

Poly, 91 p. 100.

Dans le sang, il y avait 0 g. 20 d'urée, 1 g. 20 de glucose, 1 g. 50 de cholestérol et 84 unités de biliruline par litre; la réaction de B.-W. y était positive, tandis qu'elle était négative dans le liquide céphalo-rachidien. L'analyse chimique de ce dernier était normale; il n'y avait pas de pigments biliaires, ni de réaction cellulaire.

L'observation XIV semble bien traduire une spirochétose ictéro-hémorragique authentique à *syndrome d'ictère grave*. Elle se rapproche de l'observation III où une séro-agglutination du spirochète de Inada et Ido fortement positive avait permis d'affirmer le diagnostic.

Beaucoup plus discutable est l'origine de l'observation XV

où seule la formule leucocytaire est en faveur d'une spirochétose ictéro-hémorragique. Mais il peut fort bien s'agir d'un cas d'*atrophie jaune aiguë du foie*, en raison de la précocité de l'ictère, des hémorragies gingivales, du délire et de l'agitation, du faible taux de l'urée, de l'absence de réaction méningée et d'une évolution particulièrement rapide menant au coma et à la mort.

Ces faits font ressortir la nécessité des examens de laboratoire dont seule la positivité permet de porter un diagnostic certain.

Nous les passerons rapidement en revue :

1° *Mise en évidence extemporanée des spirochètes dans l'urine à partir du treizième ou du quatorzième jour.* Mais ce procédé est très aléatoire. En effet la spirochéturie, considérée comme constante lors des premières études sur la spirochétose ictéro-hémorragique, est en réalité exceptionnelle. Aussi doit-on remarquer le résultat positif de cette recherche dans nos observations II et X. De plus, des microorganismes hélicoïdaux (*Sp. petit*, par exemple), non agglutinés par un sérum spécifique, autres que le spirochète d'Inada et Ido ont été signalés.

Dans le liquide céphalo-rachidien, ce procédé se pratique dans les mêmes conditions. De toute façon il n'est pas spécifique et un résultat négatif n'a pas de portée.

Plus évidente est la constatation post-mortem de spirochètes dans les fragments d'organes par une technique adéquate. A Bordeaux, M. le Professeur Sabrazès a pu en observer dans les coupes de foie d'un homme mort d'ictère grave. dans les coupes de foie d'un homme mort d'ictère grave. L'observation de ce cas n'ayant pas été prise, nous ne pouvons la rapporter ici.

2° *Inoculation du sang, de l'urine et du liquide céphalo-rachidien au cobaye.* — Dans les tout premiers jours de la maladie, avant même l'apparition de l'ictère si possible, on inoculera au cobaye, par la voie intrapéritonéale 5 cm³ de sang ou de liquide céphalo-rachidien. A partir du quator-

zième jour, on pourra également inoculer le culot de centrifugation à grande vitesse de la plus grande quantité possible d'urines.

Cette épreuve a été suivie de la mort du cobaye avec lésions classiques ictéro-hémorragiques dans nos observations II, V, X et XI. Dans les autres observations, ce procédé ou bien a échoué, ou bien n'a pas été pratiqué.

En effet, tout les cobayes inoculés avec un produit virulent ne meurent pas, comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce travail. Bruhl et Ferru, Lépine, Caminopetros et Pagonis, et bien d'autres ont déjà signalé ce fait. Cela tient sans doute à ce que les urines de spirochétosiques éliminent déjà au troisième septenaire des anticorps. Ceux-ci seront inoculés au cobaye en même temps que les spirochètes et les neutraliseront.

3° Dès lors, seule la *recherche des réactions humorales* apparaît comme véritablement spécifique. Le spirochète d'Inada et Ido provoque en effet dans le sang des malades atteints l'apparition de plusieurs anticorps :

a) une sensibilisatrice décelable par la méthode de Bordet-Wassermann qui ne peut être différenciée de celle engendrée par le *Treponema pallidum*;

b) une immusine, bien spécifique, qui est mise en évidence en injectant au cobaye une certaine quantité de sérum de spirochétosique guéri et une culture virulente de spirochètes : cet animal restera sain (la recherche des immunisines est cruciale car elle permet de contrôler de temps à autre le séro-diagnostic);

c) une agglutinine et une lysine. Leur recherche a été appliquée par M. le Professeur Pettit au *séro-diagnostic* de la spirochétose ictéro-hémorragique. Cette recherche est absolument spécifique. Récemment Gaetgens obtint toujours une réaction d'agglutination négative dans 200 cas autres que cette maladie (ictères divers, affections rénales, paratyphoïdes, syphilis, etc.).

Au taux exigé de 1/200 pour affirmer un séro-diagnostic

positif on n'a jamais observé de sérums humains normaux agglutinant le spirochète d'Inada et Ido.

Cette séro-réaction peut être effectuée dès le quatorzième jour; le résultat en est immédiatement connu. Au laboratoire de M. le Professeur Pettit fonctionne, sous la direction de Mlle Erber, un service de séro-diagnostic pour la spirochétose ictéro-hémorragique qui est consulté par les médecins du monde entier.

Initiés à cette technique et en possession de cultures de spirochètes, grâce à l'obligeance de M. le Professeur Pettit, nous avons pu pratiquer cette recherche des agglutinines, à Bordeaux, au laboratoire de M. le Professeur Bonnin. Certains médecins ont bien voulu nous adresser des échantillons de sang de malades suspects de spirochétose ictérigène. Les résultats positifs ont permis d'affirmer ce diagnostic dans certains des cas qui sont l'objet de quelques-unes de nos observations.

Dans la pratique, la séro-réaction de Pettit apparaît comme le procédé le meilleur réunissant : « simplicité, rapidité, valeur probante ».

Un résultat positif permet d'éliminer à coup sûr l'*ictère infectieux épidémique* (ou *ictère infectieux bénin*) qui est essentiellement bénin et contagieux, se propageant à la façon d'un feu de paille, généralement l'été ou l'automne, et dans l'évolution duquel on n'observe ni herpès, ni douleurs musculaires, ni néphrite.

Ce procédé permet également de distinguer l'ictère spirochétosique de l'ictère de la *pneumonie*, de l'ictère des *infections puerpérales* et des *septicémies à anaérobies*, de l'ictère *colibacillaire* et *éberthien*.

En particulier dans ce dernier cas il est souvent indispensable de rechercher cette séro-réaction; en effet des bacillémies à germes typhique ou parathyphiques ont été observées au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique; lorsqu'il s'agissait d'une découverte de laboratoire sans aucune traduction clinique, le bacille éberthien n'était qu'un microbe

de sortie ⁽¹⁾, comme on a pu l'observer dans d'autres affections.

Dans d'autres cas, l'association dothiéntérie-spirochétose ictéro-hémorragique à syndrome méningé peut fort bien exister et doit être suspectée chaque fois que l'on observe une « réaction méningée au début d'une maladie d'allure typhique » (Troisier, Bariety, B. Erber, Brouet, et J. Sifferlen).

Enfin le séro-diagnostic permet de distinguer la spirochétose ictérigène de certaines maladies des pays chauds qui présentent avec elle des caractères communs souvent nets.

Ainsi la *fièvre jaune* a une évolution analogue : première phase avec douleurs lombaires intolérables (coup de barre), visage vultueux, albuminurie; deuxième phase (rémission) avec chute de température et sensation de bien-être; troisième phase avec ictère, hémorragies, oligurie et mort en anurie. Le diagnostic des deux affections est parfois si délicat que Noguchi, croyant découvrir l'agent de la fièvre jaune, avait isolé un spirochète qui fut par la suite identifié à celui de la spirochétose ictéro-hémorragique. Celle-ci s'en distingue cependant par une autre localisation des douleurs, la présence de signes méningés, une rémission véritable et une évolution beaucoup plus longue.

La *dengue* peut simuler la spirochétose ictérigène, à tel point que Copanaris crut pouvoir poser ce diagnostic lors de l'épidémie survenue en 1931 dans l'île de Syra (archipel grec). Mais la maladie fut reconnue dans la plupart des cas comme étant bien due au spirochète d'Inada et Ido (Lorando, Petzetakis) après la recherche des agglutinines. Cette seule méthode a permis d'affirmer un diagnostic qu'il était fort malaisé de poser.

Dans le *paludisme*, une destruction plus ou moins marquée des globules rouges s'observe au cours des accès qui, on le sait, sont effectivement suivis d'une anémie réelle. Dans le

(1) Vidal et Weissenbach (Soc. méd. Hôp. Paris, 5 mars 1926; Pagniez et Escalier (Soc. Méd. Hôp. Paris, 4 mars 1926); Bruhl et Ferru (Soc. Méd. Hôp. Paris, 26 mars 1926).

type « *fièvre rémittente bilieuse* », il s'y surajoute de l'ictère. Un degré de plus, nous avons la « *fièvre bilieuse hémoglobi-nurique* », qui est caractérisée par l'hémolyse aiguë des hématies, la libération de l'hémoglobine dans le sang et son passage dans l'urine. Dans la période de début, on peut penser à la spirochétose, mais l'hémoglobinurie donne vite l'élément essentiel en faveur du diagnostic de la bilieuse.

Les symptômes méningés mis à part, on peut trouver tous les signes de la spirochétose ictéro-hémorragique dans le tableau clinique des *fièvres récurrentes*, que ce soit la fièvre récurrente cosmopolite due au *Sp. recurrentis* ou *obermeieri* transmise par le pou, ou une des fièvres récurrentes transmises par les tiques dont la principale est la fièvre récurrente africaine due au *Sp. duttoni*.

Enfin dans les pays chauds, il existe d'autres fièvres ictéri-gènes. Citons la « *spirochétose fébrile de Déli* » étudiée dans l'île de Sumatra et due au *Leptospira pyrogenes*. Plus obscurs sont certains ictères infectieux observés en Afrique Occiden-tale. Un des plus curieux est le *Diounde*, affection sévissant pendant les grandes chaleurs d'août-septembre dans le Sou-dan français. Elle débiterait par une température élevée avec céphalée, injection des conjonctives, myalgies, arthralgies et état nauséux. La fièvre tombe quelquefois le deuxième ou le troisième jour, mais reprend vite en même temps qu'apparaît du subictère conjonctival. La guérison est habituelle, mais est suivie d'une convalescence longue et pénible. Il ne s'agit ni de fièvre jaune (le test de séro-protection chez la souris ayant échoué) ni de spirochétose ictéro-hémorragique (la séro-réaction de Pettit étant négative) (Stéfanopoulo).

Il existe en Afrique d'autres maladies ictériques qui n'ont pas pu être identifiées. Citons la *fièvre de Kuru-Kuru* en Nigéria, la *fièvre de la vallée du Rift* (hépatite enzootique du mouton transmise à l'homme) dans le Kenya (Af. orientale) et certains ictères infectieux dont l'origine est complètement inconnue, et qui nécessiteront pour les mieux connaître des études approfondies.

La difficulté du diagnostic clinique de la spirochétose ictéro-hémorragique implique la mise en œuvre du séro-diagnostic par agglutination. L'éloignement des colonies n'est pas un obstacle puisqu'en utilisant l'avion pour l'envoi du sérum, le câble pour la réponse, un résultat probant peut être obtenu rapidement.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ÉTIOLOGIE DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE

CHAPITRE PREMIER

LE RAT, RESERVOIR DE VIRUS

Il est classiquement admis que l'on trouve le rat à l'origine de la spirochétose ictéro-hémorragique. Cette notion capitale en explique la fréquence dans certaines professions : ouvriers travaillant dans les eaux souillées, les égouts et les mines, dockers, charretiers, bouchers, équarrisseurs, laveurs de vaiselle, et d'une façon générale tous sujets occupant des locaux infestés de rats.

Ceux-ci pendant la Grande Guerre pullulaient dans les tranchées et ont été le point de départ des recherches de Martin et Pettit.

Nous-mêmes avons retrouvé le rat dans l'étiologie de nos observations IV, V, IX, X et XIV.

Les premières connaissances précises sur l'animal réservoir de virus sont dues à un auteur japonais, Miyajima, qui en 1915 découvrit dans les reins d'un campagnol le *Microtus montebelloi*, un parasite ressemblant au spirochète, isolé en novembre 1914 par Inada et Ido.

En réalité, c'est à Valassopoulo que revient le mérite d'avoir dès 1893 montré le rôle du rat dans la transmission à l'homme de la spirochétose ictéro-hémorragique, qu'il décrivait sous le nom de typhus bilié d'Alexandrie.

A la suite des découvertes japonaises, l'universalité du parasitisme de ces rongeurs par le spirochète d'Inada et Ido, a été établie par de nombreuses recherches.

Nous allons rapporter dans les pages suivantes le résultat complet de tous les travaux qui ont été faits dans ce sens, tant en France qu'à l'étranger.

I. FRANCE. — Les premières recherches furent effectuées en 1916 par le Professeur Pettit, qui démontra que des rats provenant du front des armées françaises hébergeaient le spirochète ictéro-hémorragique. Peu après ce savant découvre la présence de rats parasités à Rennes, à Lorient (1 sur 12, en 1917), puis à Marseille (1918).

A *Lyon*, Courmont et Durand en 1917 établissent que 10 p. 100 des animaux examinés sont parasités; en 1932, Rochaix, Sedallian et Couture, examinant 63 surmulots, révèlent une proportion double (20 p. 100).

A *Paris*, 30 p. 100 des rats sont porteurs de spirochètes (Stephanopoulo, 1920; Etchegoin, 1923).

A *Montpellier*, Carrière et Sollier en trouvent 1 sur 20, soit 5 p. 100 (1922).

A *Nancy*, de Lavergne et Stumpf signalent 14 p. 100 (1931).

Enfin à *Bordeaux*, MM. Sigalas et Pirot, examinant 33 rats, de 1919 à 1922, au laboratoire de M. le Professeur Mandoul, en découvrent 2 dont l'inoculation au cobaye fut suivie d'une spirochétose ictéro-hémorragique typique et mortelle.

II. EUROPE. — Dans le reste de l'Europe, les travaux ont été nombreux.

1° *Allemagne*. — A Dusseldorf, Fromme trouve un rat infecté sur 67 (1918); à Berlin, 10 p. 100 des rats hébergent le spirochète (Uhlenhuth et Zuelzer, 1920); à Fribourg, 12,8

p. 100 de rats infectés sont signalés en 1926 par Uhlenhuth, et 40 p. 100 en 1932 par Zimmerman et Kunstein.

2° *Belgique*. — 24 rats d'égout sur 77, soit plus de 31 p. 100, provenant tant de Bruxelles que de la Flandre, sont parasités. Par contre 46 rats de grenier et 17 souris donnent un résultat négatif (Bessemans et Thiry, 1932).

3° *Espagne*. — Palmau et Baltau signalent des rats infectés à Barcelone (1918). Cartana Castella trouve que tous les rats de Barcelone et les deux-tiers de ceux du delta de l'Ebre, qu'il ait examinés, sont infectés (1932). V. Sanchis-Bayarri, C. Montoliu-Volant et J. Sabina signalent un rat parasité sur 33 à Valence, et 2 sur 6 dans les champs d'Almuzafes (1934).

4° *Grande-Bretagne*. — A Bournemouth, 2 sur 38 (Coles, 1918); à Londres, 4 p. 100 (Foulerton, 1919); en Ecosse, 36,7 p. 100, et dans la région d'Edimbourg en particulier, 29,4 p. 100 (Buchanan, 1927).

5° *Grèce*. — Les pourcentages suivants ont été successivement rapportés :

Lépine, Caminopétros et Pagonis, en février 1932 : Syra, 6/6; Le Pirée, 0/120; Athènes, 0/13.

Copanaris publiait, en avril 1932 : Hermopolis (Syra), 24 p. 100; Le Pirée, 3 p. 100; Athènes, 17 p. 100.

Caminopétros rapporte, en juillet 1932 : Syra, 51 sur 203, soit 18 p. 100; Athènes, 85 sur 320, soit 26,4 p. 100.

Peu après, Petzetakis et Kyriasidis en auraient trouvé 3 sur 96 à Athènes.

6° *Hollande*. — A Amsterdam, Schüffner et Kuenen, par l'examen sur fond noir du suc rénal, ont trouvé un pourcentage de rats parasités variant de 2 p. 100 (rats d'égout jeunes) à 45 p. 100 (adultes) (1923).

A Utrecht, Bijl et Korthof citent 20 p. 100 (1934).

7° *Italie*. — Le parasitisme des rats est signalé à Bergame par Monti (1917); à Gênes, par Grasso (1918); à Faënza, par Ghetti : 2 sur 13 en 1923; à Bologne, par Maggiora, et enfin, à Rome, par Spinelli et Marchesi dans la proportion de 4 p. 100 (2 sur 53) en 1935.

8° *Pologne*. — Anigstein constate que 20 p. 100 en moyenne des rats de Varsovie sont porteurs de spirochètes ictéro-hémorragiques (1923).

9° *Portugal*. — A Lisbonne, Pereira da Silva signale 2 rats parasités sur 70 (1922); à Silvarès, les recherches de N. de Bettencourt et de Pereira da Silva ont été négatives (1926).

10° *Suède*. — Olin trouve 3 rats infectés sur 7 à Lindesberg en 1931.

La même année, il examine sans succès 26 rats (dont 16 adultes) à Stockholm. En 1934, il reprend ses recherches et trouve, dans cette même capitale, un pourcentage de 6 p. 100.

11° *U. R. S. S.* — A Moscou, SSinjuschina signale 7 rats parasités sur 60 (1929); à Kiew, le pourcentage est de 30,7 p. 100 (Basilewski, 1933).

III. ASIE.

1° *Japon*. — C'est au Japon, où la spirochètose ictéro-hémorragique sévit à l'état endémo-épidémique, que les médecins japonais Ido, Hoki, Ito et Wani confirmèrent la découverte de Miyajima et établirent l'importance des rats en tant que réservoir de virus. La parasitisme est de l'ordre de 37 à 40 p. 100 pour le *Mus decumanus* et de 0,8 p. 100 pour le *Mus alexandrinus*.

A Kioto, le pourcentage est de 50 p. 100 (Saïto).

2° *Indo-Chine française*. — A Saïgon, il est de 5 p. 100 (Souhard, 1933); à Hanoï, sur 142 rats, 2,7 p. 100 sont parasités pour Haslé, Toullec et Vaucel (1933). Farinaud, en 1934, avait trouvé un chiffre beaucoup plus élevé.

3° *Inde anglaise*. — A Calcutta, sur 193 rats, 2 *Nesokia* sont infectés (Knowles, 1933).

4° *Indes néerlandaises*. — Dans l'île de Banka, le parasitisme de *Mus rattus* est de 6,5 p. 100, celui de *Mus decumanus* de 20 p. 100 (Fischer, 1930).

5° *Iles Philippines*. — Il est de 1 p. 100 (Mc Kinley, 1928).

6° *Au Siam*. — Mendelson signale une souche.

IV. — AFRIQUE.

1° A Alger, Lhéritier compte 3 p. 100 de rats infectés en été, et 6 p. 100 en hiver (1920).

2° A Tunis, Blanc, après une première recherche négative en 1917, trouve en 1919 un pourcentage de 11,21 p. 100. Il complète les inoculations au cobaye par la recherche de l'immunité (procédé de Nicolle et Lebailly).

3° Au Caire (Egypte), Forsyth et Gohar signalent deux animaux spirochétosiques dans un lot de 64 *Mus decumanus* (1930).

4° A Dakar (A. O. F.). — Après les recherches infructueuses de A. Léger et Certain (1918), Noc décèle le spirochète ictéro-hémorragique dans l'organisme de rats indigène (rats de grenier, rats de palmier) et de quelques rats d'égout (1920).

5° A Stanley-Ville (Congo Belge), Schwetz a eu un résultat complètement négatif après l'examen de plus d'un millier de préparations de sang de rat ou de souris et 25 inoculations au cobaye (1933).

V. AMÉRIQUE DU NORD :

1° *Canada*. — A Toronto, Cameron a pu observer le parasitisme de 25 rats (1926).

2° *Etats-Unis d'Amérique* :

A Albany, Wadsworth, Langworthy, Stewart, Moore et Coleman révèlent le parasitisme de nombreux rats.

A Baltimore, Robinson en signale 7 p. 100 en 1924. Dans la suite, Robertson, Walch et Walch-Sorgdrager citent de 7 à 33 p. 100; à Chicago des recherches positives ont été faites par Otteraert en 1919; à Nashville (Tennessee) par Jobling et Eggstein en 1917.

A New-York, Noguchi trouve 12 rats parasités sur 41 en 1917; en 1922, Wadsworth en fixe le pourcentage à 17,44 p. 100 que dans la suite Langworthy et Moore portent à 40 p. 100.

A San-Francisco, Ridlon, examinant 50 spécimens, met 17 fois en évidence le spirochète d'Inada et Ido (1934).

VI. — AMÉRIQUE DU SUD :

1° *République Argentine*. — Dans la province de Santa-Fé, Edmée Chiodi trouve 2 rats infectés sur 160 examinés (1935).

2° *Brésil*. — A Rio-de-Janeiro, la présence du *Spirochaeta icterohemorragiae* est signalé en 1916 par H. de Beaurepaire-Aragao.

A Sao-Paulo, W. Smillie établit un pourcentage minimum de 9 p. 100, mais beaucoup de cobayes inoculés, ayant acquis l'immunité, il estime que 75 p. 100 sont sans doute infectés (1920).

3° *Colombie*. — Bauer et Kerr ne trouvent pas de rats parasités à Santa-Marta (1930).

4° *Equateur*. — A Guayaquil, 67 p. 100 des rats sont, d'après Noguchi (1919), porteurs de spirochètes, mais 2 p. 100 seulement d'après Carbo-Noboa (1932).

5° *Pérou*. — A Lima, le pourcentage est de 12 p. 100 (Ramon E Ribeyro, 1919).

6° *Ile de la Trinité*. — Pawan déclare 26,6 p. 100 (1931).

7° *Vénézuëla*. — Iturbe et Gonzalez concluent que le spirochète icterigène est un parasite fréquent des rats de Caracas (1918).

VII. — AUSTRALIE. — Il en est de même des rats d'Ingham, dans le *North-Queensland* (Cumpston et Gotter, 1935).

Ainsi, depuis vingt ans, les recherches se sont multipliées. Elles ont révélé que les rats peuvent héberger le spirochète ictero-hémorragique couramment et sans dommage pour eux.

Le rat gris (*Mus norvegicus*, ou *decumanus*) ou rat d'égout, ou surmulot, semble plus fréquemment parasité que le rat noir (*Mus rattus*, ou *alexandrinus*) ou rat de grenier. En France, il constitue le principal réservoir de virus, car il a prédominé nettement à la suite de la lutte sans merci que se sont livrée entre elles ces deux espèces. Aux Indes, au contraire, le rat noir l'emporte de beaucoup.

On s'est demandé si le spirochète d'Inada et Ido ne pouvait pas vivre en commensal chez d'autres animaux.

Uhlenhuth et Zimmermann ont étudié 33 rats blancs : 17 d'entre eux, soit 52 p. 100, ont eu une réaction sérologique positive; le sérum de 7 sujets, soit 21 p. 100, a aussi protégé le cobaye contre l'inoculation de spirochètes virulents. Ils concluent que le rat blanc peut, aussi bien que le rat gris, constituer un danger d'infection pour l'homme (1933).

Par contre, Mlle Erber a obtenu une séro-réaction négative avec le sérum de 7 rats blancs, d'un mouton, de 20 lapins, de 10 souris, de 3 cobayes, de 2 hamsters et d'une couleuvre (1932). Nicolle et Lebailly avaient eu également des résultats négatifs avec la souris (*Mus musculus*).

Korthof estime que beaucoup de chiens sont atteints tôt ou tard de spirochètose, comme le prouvent une agglutination et une lyse positives au centième et plus chez 44 d'entre eux sur 122 (1931).

Tout récemment, Schuffner, Kotter et Schultz ont découvert chez le chien un spirochète qu'ils dénomment *L. canicola*, morphologiquement semblable à *Sp. icterohemorrhagiae*. A Utrecht, ils ont examiné 24 chiens : 6 étaient infectés par le spirochète de Weil et 18 par *L. canicola*; dans d'autres provinces, sur 21 chiens, 10 étaient porteurs de ce même parasite (1935) (1).

Mlle Erber, étudiant également le sérum de 12 chiens, a obtenu dans la moitié des cas une réaction positive à un taux limité variant de 1/200 à 1/1.000. Elle a aussi trouvé des agglutinations positives pour *Spirochaeta icterohemorrhagiae* avec le sérum de chevaux neufs et de divers singes, sans que cette raison suffise d'ailleurs à faire considérer ces animaux comme des réservoirs de virus permanents.

Pratiquement, la question de *L. canicola* étant réservée,

(1) En Hollande, ces auteurs ont décelé 6 fois l'infection de l'homme par *L. canicola*. Ce spirochète était fortement agglutiné par le sérum de ces malades, tandis que la séro-agglutination de *Sp. icterohemorrhagiae* était beaucoup plus faible, et même une fois complètement négative. L'infection à *L. canicola* est caractérisée par la rareté de l'ictère, la difficulté du passage au cobaye, le peu de sensibilité du rat (ou l'insensibilité), la spécificité de l'antigène (1935).

seuls les rats représentent la source d'infection la plus importante, et surtout les sujets adultes, comme nous l'avons nous-même remarqué. C'est une observation de caractère général qui s'applique à *Tr. lewisi*, aux hémogrégarines, etc. Chez les rats adultes, le spirochète ictéro-hémorragique est abondant dans l'urine et les reins, sans qu'il détermine chez son hôte de trouble sensible. Le sang, le gros intestin et le foie ne contiennent pas de parasites.

Le sérum de spirochétosique convalescent agglutine le microorganisme isolé des rats; d'autre part, le sérum préparé avec du virus murin protège le cobaye contre l'injection intra-coelomique de virus humain. Ainsi l'identité des virus murin et humain est indiscutable.

On comprend ainsi de quel intérêt est la détermination du pourcentage des rats infectés. La plupart de ces recherches ont d'ailleurs été faites à la suite d'épidémies d'ictère infectieux.

A Bordeaux, MM. Sigalas et Pirot pouvaient écrire en 1922, à la suite de leurs travaux : « La Spirochétose ictéro-hémorragique semble rare à Bordeaux : 1° parce que le pourcentage des rats infectés parmi tous ceux examinés paraît jusqu'ici peu élevé...; 2° parce qu'il n'existe jusqu'à présent, croyons-nous, aucune observation clinique de spirochétose ictéro-hémorragique humaine, à Bordeaux, qui ait été contrôlée par le laboratoire. »

Or, depuis trois ans surtout, cette maladie semble en progression dans notre ville. La plupart des cas que nous rapportons ont été confirmés par le laboratoire. Beaucoup plus nombreux ont été, principalement en clientèle privée, les cas d'ictère infectieux dont l'origine n'a pas été recherchée.

Dès lors, il était particulièrement indiqué d'étudier le pourcentage actuel des rats parasités à Bordeaux. A cet effet, nous avons examiné un certain nombre de ces rongeurs capturés en différents points de la ville.

CHAPITRE II

TECHNIQUES UTILISEES POUR DECELER LA SPIROCHETOSE DU RAT

Nous allons passer en revue dans ce chapitre les divers procédés utilisés pour dépister *Sp. icterohemorrhagiae* chez les rats. Certains d'entre eux n'ont qu'une valeur discutable lorsqu'il s'agit de déceler le virus murin. Nous les avons néanmoins expérimentés et nous les rapportons tous en détail, car ils peuvent être d'une réelle utilité pour le diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique chez l'homme.

Ces procédés sont de deux ordres : les uns ont pour but de révéler la présence même du micro-organisme d'Inada et Ido chez l'animal, réservoir de virus; les autres se proposent de déceler le parasitisme de ce rongeur, soit en recherchant dans son sérum les anticorps spécifiques, soit en transmettant le virus à un animal sensible, en l'espèce le cobaye, qui présentera un syndrome ictéro-hémorragique typique.

I. — *Recherches directes.*

On peut mettre en évidence le spirochète dans les humeurs et les tisés de l'hôte présumé par un examen direct, extemporané; c'est le procédé le plus simple, mais le plus aléatoire. Le rat n'héberge en effet qu'un nombre relativement faible de spirochètes.

Il est donc logique de tenter un « enrichissement » du matériel d'étude : les cultures en fournissent le moyen.

Voyons d'abord le premier procédé :

A. — Recherche directe des spirochètes dans les tissus et les humeurs du rat.

Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont les premiers utilisé ce moyen d'investigation.

Les spirochètes seront recherchés soit vivants à l'ultra-microscope, soit après coloration ou nitratisation.

a) EXAMEN ULTRA-MICROSCOPIQUE.

Il est, comme nous l'avons vu au début de ce travail, particulièrement recommandable pour observer la structure du spirochète d'Inada et Ido, si typique par son filament à spires fines et serrées, et par ses extrémités habituellement recourbées en crochet. Encore est-il nécessaire de prendre certaines précautions pour que cet examen soit fait dans de bonnes conditions : lames et lamelles utilisées seront minces, neuves, dégraissées et rigoureusement propres; la couche de liquide à examiner sera aussi mince que possible. Un bon et puissant éclairage est indispensable (projecteur muni d'une lampe à arc autoréglable). L'oculaire n° 2 et l'objectif n° 6 ou 8 conviennent bien.

Nous nous sommes trouvé bien de substituer, comme il est fait dans le laboratoire de M. le Professeur Pettit, à l'huile de cèdre, la glycérine qui n'encrasse pas le dispositif.

Lorsqu'on ne dispose pas d'une chambre noire, il est bon de recouvrir à demeure le faisceau lumineux entre la lampe et le microscope, d'une lame de carton, formant un écran, qui évite la dispersion des rayons de lumière et facilite ainsi l'examen.

Où faut-il chercher les spirochètes ictéro-hémorragiques dans l'organisme du rat ?

Leur distribution a été particulièrement étudiée par Higuchi qui, expérimentalement, infecta des rats neufs *per os* ou par voie coelomique. Il remarqua qu'au bout de trois jours les spirochètes sont présents en assez grand nombre dans les reins, le foie, les capsules surrénales et la rate. Au bout de six jours, ils existent encore rares dans le foie et le myocarde, plus abondant dans les reins. Au bout de neuf jours, ils disparaissent de tous les organes sauf des reins où ils persistent longtemps en grand nombre. Ils seraient toujours absents des excréments, de la salive et des glandes salivaires. Le fait que la spirochètose peut être contractée après une morsure de rat, comme dans nos observations numéros V et X, ne contredit pas ce que nous venons d'énoncer. L'animal a forcément avec les téguments de sa victime un contact suffisant pour y déposer quelques-uns des spirochètes, dont son pelage est souillé. La plaie, résultant de la morsure, sera pour eux une porte d'entrée particulièrement propice.

Mais, pratiquement, on ne peut le découvrir qu'en examinant le suc rénal et l'urine; c'est ce qui explique que la plupart des expérimentateurs, en particulier Courmont et Durand, recherchèrent sans succès ce micro-organisme dans les préparations de sang.

Nous mentionnons donc ce procédé pour mémoire, en remarquant, d'ailleurs, qu'il n'en va pas de même pour le diagnostic bactériologique de la maladie de Weil chez l'homme. Pendant la phase septicémique de début, avant l'apparition de l'ictère, on pourra faire dans le sang la recherche du spirochète, qui, si elle est positive, fournira un résultat particulièrement précoce et permettra d'utiliser le sérum de Pettit en temps opportun.

C'est dans cet ordre d'idées que Postmus et Schultsz ont mis au point une technique simple mais précise : à 10 cm³ de sang prélevé par ponction veineuse, on ajoute quelques centimètres cubes d'une solution à 2 p. 100 de citrate de soude. On centrifuge pendant cinq minutes à 1500 tours pour précipiter les globules blancs et rouges. Le liquide surnageant

est centrifugé de nouveau à la même vitesse pour précipiter les plaquettes sanguines. Une dernière centrifugation de 30 minutes à 3.000 tours donne un dépôt dans lequel on recherchera les spirôchètes.

Une cause d'erreur doit particulièrement attirer l'attention lorsqu'on examine, entre lame et lamelle, une préparation contenant des hématies. La lyse de ces dernières, même en milieu isotonique provoque l'apparition de filaments plus ou moins mobiles pouvant être pris facilement pour des spirochétidés authentiques par un observateur non averti. Il s'agit en réalité de « faux spirilles » caractérisés par leur faible réfringence, l'irrégularité de leurs spires et des mouvements vibratoires sur place bien spéciaux. Ils se libèrent de l'élément dont ils émanent avec forces contorsions, puis entraînés par les courants liquides, ils continuent à s'agiter en oscillant sur eux-mêmes.

Dans la pratique la distinction des faux spirilles est souvent fort difficile. Un bon moyen consiste à examiner la préparation plusieurs fois de suite; on les verra naître à partir des hématies et surtout augmenter rapidement de nombre avec le temps, ce qui n'a jamais lieu dans le cas de vrais spirochètes. Cet inconvénient n'est pas à redouter lorsqu'on utilise des frottis colorés. Personnellement nous y avons toujours eu recours pour l'examen du sang et de l'urine des rats.

b) COLORATIONS :

Le spirochète ictéro-hémorragique a la réputation d'être chromophobe, tout comme le tréponème pâle, le spirochète de Kermorgant, etc. Cela tient surtout à ce que les préparations sont souvent effectuées avec des tissus riches en graisse (foie), ce qui rend la coloration difficile. On doit s'attacher, comme le font remarquer Tribondeau et Dubreuil, à faire des frottis aussi minces que possible et sous forme de traînées étroites et séparées. Après les avoir laissé sécher, il faut les dégraisser en les lavant plusieurs fois à l'éther sulfurique.

M. le professeur Sabrazès ⁽¹⁾ a bien étudié la chromophilie du spirochète d'Inada et Ido. Celui-ci se colore bien par la fuchsine phéniquée de Zielh diluée au 1/40 ou au 1/3 (comme le tréponème pâle) mais ne se colore pas, ou presque pas, par le bleu de toluidine phéniqué (au contraire du spirochète de la bronchite sanglante).

Le bleu de méthylène à 1/500 ne le colore pas (pas plus que le tréponème pâle) alors qu'il révèle très bien le spirochète de la fièvre récurrente, de l'association fuso-spirillaire, des balanites circinées, etc.

Pratiquement, la fuchsine phéniquée donne les meilleurs résultats. M. le Professeur Sabrazès l'avait utilisée dès 1899 en étudiant la fuso-spirochétose de Le Dantec-Vincent.

Le mélange de Zielh au tiers colore à froid entre lame et lamelle, mais mieux à chaud. « On fait passer lentement le frottis, bien desséché, par sa face non chargée, trois fois dans la flamme d'un bec Bunsen, en le portant à une température de 60°-70° »; verser quelques gouttes de Zielh et chauffer au-dessus de la veilleuse jusqu'à émission de vapeurs, ceci quatre fois de suite. La température atteinte ne doit pas léser les germes. Laver par immersion prudente dans l'eau, sans agiter. Sécher et monter à l'huile de cèdre.

Renaux et Wilmaers ont décrit un procédé qui donne de très bons résultats.

Plonger le frottis sec dans l'alcool absolu trente à soixante secondes. Flamber. Verser sur le frottis une solution aqueuse de tannin à 5 p. 100 et porter sur une flamme de veilleuse jusqu'à apparition de vapeurs.

L'y laisser trente secondes. Laver à l'eau courante, puis sans sécher, couvrir la lame d'une solution colorante telle que fuchsine de Zielh. Chauffer sur veilleuse trente seconde et laver à l'eau distillée.

Sigalas et Pirot ont légèrement modifié cette technique

(1) Sabrazès. Chromophilie comparée du spirochète ictéro-hémorragique. *Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 24 juillet 1921, p. 333.

dans le sens suivant : ils insistent sur le mordantage au tannin très chaud, sans arriver à l'ébullition (qui altérerait la morphologie des spirochètes) et colorent très rapidement au Ziehl dilué à 50 p. 100.

Enfin, les techniques dérivant de la méthode de Romanowsky sont employés couramment avec succès. Citons, sans nous y attarder, la coloration par le biéosinate de Tribondeau, et par le May-Grunwald-Giemsa.

C'est ce dernier procédé que nous avons utilisé couramment pour examiner nos frottis de sang de rats. Les colorations sont toujours bonnes en utilisant une eau rigoureusement neutre. De plus, elles se conservent longtemps. Mais lorsqu'il s'agit d'examiner des urines ou des tissus, il vaut mieux avoir recours aux imprégnations argentiques.

c) NITRATATION DES FROTTIS :

Elle donne de fort belles préparations quand elle est bien maniée, mais elle a l'inconvénient d'épaissir les spirochètes dont l'hélice se déforme et les spires s'empâtent. La technique de Fontana-Tribondeau donne les meilleurs résultats.

Les préparations colorées par cette méthode peuvent, au besoin, être renforcées par le Ziehl dilué (une goutte sur une lamelle renversée sur la préparation), qui permet aux spirochètes de résister à l'action décolorante du temps et de l'huile de cèdre.

La nitratation convient également pour mettre en évidence les spirochètes *dans les tissus*, parenchyme rénal de rat par exemple. Mais elle a son meilleur emploi, comme nous le verrons ensuite dans l'examen des tissus de cobaye spirochétoïque.

La méthode lente, variante de la technique rapide de Manouélian, est particulièrement recommandée. Voici le détail :

1° Fixer des fragments de tissus dans le formol à 10 p. 100, pendant vingt-quatre heures.

2° Avec un rasoir, recouper les morceaux en tranches

minces de 1 millimètre d'épaisseur et les placer dans l'alcool à 90° pendant vingt-quatre heures.

3° Laver les pièces à l'eau distillée jusqu'à ce qu'elles tombent au fond du flacon, ce qui demande quelques minutes.

4° Placer les pièces dans une solution de nitrate d'argent de 1 p. 100 pendant cinq jours, à l'étuve à 37 degrés.

5° Laver cinq minutes les pièces à l'eau distillée.

6° Les laisser ensuite pendant vingt-quatre heures à l'obscurité, à la température du laboratoire dans la solution :

Acide pyrogallique	2 g.
Formol du commerce	5 g.
Eau distillée	100 cm ³ .

7° Laver à l'eau distillée, déshydrater dans la série des alcools. Eclaircir dans le xylol et inclure à la paraffine. Les morceaux fixés étant minces, on doit mener rapidement la déshydratation et l'inclusion pour obtenir de bonnes coupes.

Celles-ci sont étalées sur lame et montées sans coloration. Après séchage, dissoudre la paraffine par le xylol et monter sous lamelle avec une goutte de xylol et de baume du Canada.

Dans la pratique, ces diverses techniques mettent bien les spirochètes en évidence, mais en même temps elles les déforment au point qu'il est difficile de les identifier avec certitude.

C'est pour cette raison que, pour notre part, nous avons laissé à d'autres méthodes le soin de révéler la spirochètose des rats de Bordeaux.

En examinant cependant le sang de vingt de ces animaux (*mus decumanus*) après coloration par la méthode de May-Grünwald-Giemsa nous avons pu faire les constatations suivantes : aucun parasite n'était apparent dans les frottis sanguin de 8 rats. Par contre, 11 étaient porteurs de *trypanosma lewisi*. Une splénectomie fit apparaître des *Bartonella bacilliformis*. Enfin dans le sang de 8 rats sur 20, nous avons eu l'occasion d'observer des parasites des globules blancs, des

leucocytozoaires (1). Parmi eux, 7 sur 8 présentaient à la fois *Tr. lewisi* et leucocytozoaires, et sur ce nombre 5 ont été reconnus porteurs de spirochètes ictéro-hémorragiques par d'autres procédés; les animaux avaient été capturés à l'hôpital Saint-André, à l'ancien abattoir et au voisinage des docks.

Les spirochètes ont été constamment absents de nos préparations de sang de rat, ce qui est assez normal. La culture nous a permis d'observer leurs longues spires serrées, si caractéristiques.

B. — Culture du spirochète ictéro-hémorragique.

Les rats hébergent fort longtemps, nous le savons, dans leur rein le virus spirochétosique. Il est logique d'en essayer la culture depuis les organes parasités.

Celle-ci nécessite des milieux spéciaux, les procédés usuels

(1) Nous avons trouvé ce parasite inclus dans les monocytes ou les formes de transition. Contenu dans une coque nette, il occupe le cytoplasme du leucocyte dont il repousse latéralement le noyau; celui-ci se déprime parfois en une sorte de niche pour le recevoir. De forme arrondie, ou plus souvent ovoïde, son plus grand diamètre est de $9\ \mu$ en moyenne dans ce dernier cas. Un noyau chromatique, arrondi, en occupe le centre; quelques granulations réfringentes l'entourent. Nous n'avons jamais vu de formes libres, ni de formes incluses dans les polynucléaires.

Il s'agit sans doute de l'*Hémogrégarina muris*, observée en Egypte par Balfour (1903), dite *H. balfouri* (Laveran, 1905) décrite également à Washington par Miller sous le nom d'*Hepatozoon perniciosum* (1908). Kasama, Kasai et Kobayashi (1919) ont étudié une espèce morphologiquement semblable qu'ils ont dénommée « *Leucocytogregarina innoxia* ». La schizogonie a lieu dans le foie; de l'intestin, les sporozoïtes gagnent cet organe, d'où 3 segmentations successives, libèrent, dans la circulation, des gamétocytes, c'est-à-dire les formes observées dans le sang. La gamétogonie exige un hôte intermédiaire le *Laelaps echidninus*, acarien ectoparasite du rat.

Lavier (1921) a observé chez un campagnol des environs de Dijon une espèce voisine, *Leucocytogregarina arvalis*, déjà décrite par Martoglio (1913) chez un Campagnol d'Asmara (Ethiopie). Elle diffère de l'hémogrégarine du Rat en ce que la schizogonie a lieu dans le poumon; de plus, ce sont 2 Puces et un Pou qui jouent le rôle d'hôte intermédiaire au lieu du *Laelaps*.

Contrairement à l'opinion de certains auteurs, ces hémogrégarines ne nous ont pas paru pathogènes pour le Rat qui cependant présente d'ordinaire de la leucocytose et une certaine splénomégalie.

Du point de vue de leur classification, la famille des hémogrégarines appar-

de la bactériologie courante s'étant montrés inefficaces. Un milieu organique contenant une certaine quantité de sang ou de sérum est nécessaire à la pousse du spirochète.

De nombreuses préparations ont été proposées : nous n'avons pas à les juger dans ce travail. Citons seulement parmi les plus connues : le *Leptospira Medium* de Noguchi, à l'hémoglobine de lapin, le milieu de Jean Adamski, le milieu de Stefanopoulo, à l'extrait de caillot sanguin, basé sur le principe des milieux vitaminés, le milieu de Reiter et Ramme au sérum de lapin — eau physiologique. M. le Professeur Pettit estime que ce dernier milieu est le seul réellement pratique pour le spirochète ictéro-hémorragique. C'est celui dont il nous a enseigné la préparation à son laboratoire, où il est d'usage courant. C'est au moyen de ce même milieu que nous avons conservé pendant près d'un an la même souche de spirochètes et que nous avons réussi à isoler le spirochète d'Inada et Ido à partir de rats de la ville de Bordeaux.

Nous allons exposer dans le détail les différents temps de sa préparation en insistant sans plus tarder sur la nécessité d'une technique rigoureuse.

Pour la bonne réussite des opérations, la verrerie utilisée devra être absolument neuve et soigneusement lavée à l'eau distillée avec un écouvillon ne servant qu'à cet usage. Les tubes Pyrex ou Sibor conviennent mieux que les tubes de verre ordinaire. Ils ne serviront qu'une fois. Ce milieu a l'inconvénient d'avoir un prix de revient très élevé et d'exiger une perte de temps considérable pour sa préparation.

PREMIER TEMPS : Saignée du lapin.

Elle est effectuée aseptiquement par ponction de la carotide à l'aide d'instruments stérilisés.

tient au sous-ordre *Hoemogregarinidea*, ordre Adéléidiés, groupe Télosporidies, classe sporozoaires.

On ne doit donc pas les confondre avec le genre *Leucocytozoon* (famille Hémoprotéidés, sous-ordre *Haemosporidea*, ordre Coccidiés, groupe Télosporidies), parasite des globules rouges des oiseaux, dont les espèces les plus connues sont *L. Danilewskii* Ziemann, 1898, et *L. Sabrazei* de la Poule domestique.

1° Fixer un lapin adulte sur le plateau à dissection au moyen du mors. Enlever les poils du cou avec du sulfure de baryum ou passer simplement de l'alcool à 95 degrés en arrachant les poils.

2° Sans anesthésie, découper un lambeau de peau triangulaire le long du larynx et de la trachée.

3° Avec une deuxième paire de ciseaux et une deuxième pince, sectionner l'assise conjonctivo-musculaire en évitant les veines superficielles.

4° Ouvrir la dernière aponévrose en avant de la trachée.

5° Avec la sonde cannelée, chercher et disséquer l'artère carotide.

6° Lorsqu'elle est bien dégagée, la ponctionner avec une seringue de 100 cm³ ou recevoir directement le sang dans un tube de 250 cm³ au moyen d'un tuyau de caoutchouc monté sur l'aiguille à saignée.

Pendant la ponction, maintenir le vaisseau entre les doigts pour éviter qu'il ne se rompe à l'occasion des mouvements du lapin. Si cet incident se produit, faire l'hémotase au moyen de pinces de Péan et chercher la carotide opposée.

7° Porter le sang à la glacière.

DEUXIÈME TEMPS :

1° Préparer le sérum physiologique :

NaCl	8 gr. 5
Eau distillée	1.000 cm ³

2° Préparer les tubes : nettoyer soigneusement à l'eau distillée les tubes neufs Pyrex ou Sibor. Lorsqu'ils sont secs, répartir dans chacun d'eux 1,5 à 2 cm³ d'huile de vaseline pure. Les boucher avec du coton cardé.

3° Préparer le dispositif de filtration.

Il se compose essentiellement d'une ampoule de verre de 500 cm³ ou 1 litre munie de 3 tubulures, d'une bougie Chamberland L 3 dont on a vérifié le bon fonctionnement et qui

sera régénérée après chaque opération par un chauffage à 800°, et d'une canulé de verre C par laquelle le milieu sera évacué.

L'ensemble est disposé au moyen de tuyaux de caoutchouc, suivant le schéma I, figure ci-contre, et la canule de verre adaptée dans un tube clos.

4° Stériliser à l'autoclave 20 minutes à 120° le flacon de sérum physiologique, les tubes bouchés et le dispositif de filtration, dont, il va sans dire, les orifices et la bougie auront été enveloppés de papier, et la canule de verre protégée par un tube de verre hermétiquement clos de coton.

TROISIÈME TEMPS : *Filtration.*

1° Après coagulation du sang de lapin, on décante le sérum du caillot, puis dans une éprouvette, à pied, graduée, stérilisée, on le dilue avec le sérum physiologique à 8,5 p. 1.000 dans la proportion de :

Sérum de lapin	1 partie
Sérum physiologique	5 parties

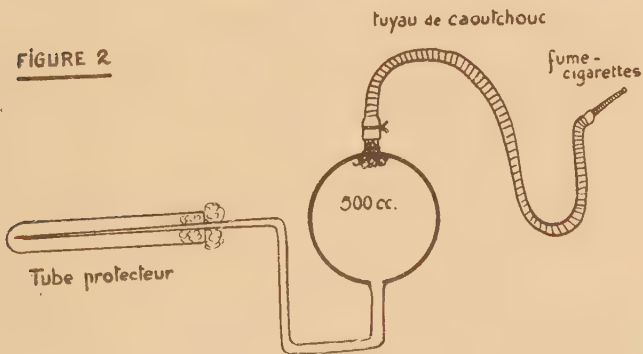
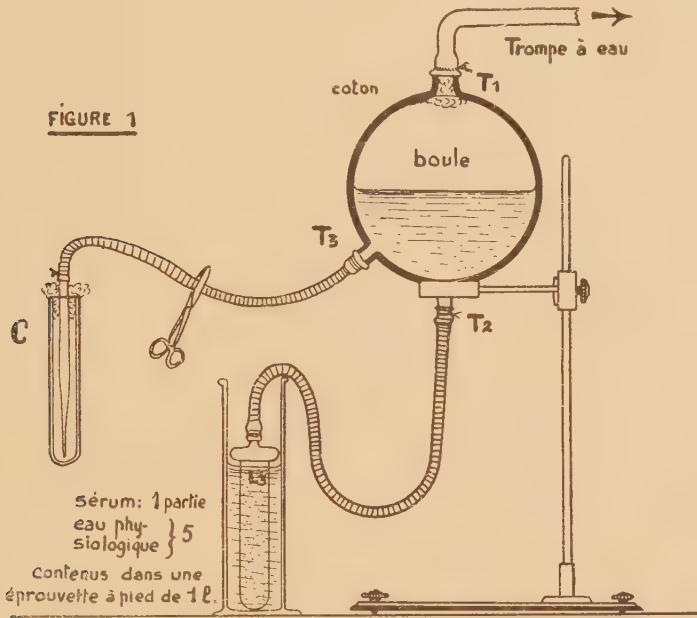
2° Monter sur support le dispositif de filtration. Immerger la bougie dans le mélange ci-dessus et faire le vide après avoir comprimé par une pince de Kocher le tuyau T. 3. La filtration s'effectuant, la boule de verre se remplit.

3° Lorsque tout est passé, laisser pénétrer l'air à travers le coton obstruant l'orifice de T 1. Placer alors une deuxième paire de pinces sur le tuyau de caoutchouc T 2 qui va à la bougie. Puis, après avoir enlevé le tube de verre qui protégeait la canule et la première pince qui retenait le liquide, recueillir ce dernier dans un ou deux flacons stériles.

QUATRIÈME TEMPS : *Répartition dans les tubes.*

On utilise une ampoule de verre de 500 cm³ environ, préalablement stérilisée, munie à sa partie déclive, d'une tubulure en U terminée par une branche effilée de 30 cm. environ à angle droit sur le tube en U. (Voir la figure 2).

En aspirant par l'orifice supérieur de l'ampoule, faire pénétrer dans cette dernière le milieu sérum de lapin-eau



physiologique, puis en répartir 8 à 10 cm³ dans chaque tube; l'huile de vaseline surnagera.

CINQUIÈME TEMPS : *Tyndallisation.*

Tyndalliser ces milieux au bain-marie, une demi-heure chaque jour, pendant trois jours, à une température de 56°

qu'on prendra soin de ne pas dépasser pour éviter la coagulation des albumines du sérum.

La préparation du milieu de Reiter et Ramme est alors heureusement terminée, si l'on n'a pas perdu de vue la nécessité des plus grandes précautions d'asepsie. On doit l'éprouver avant l'emploi par un séjour à l'étuve à 37 degrés pendant quarante-huit heures. La réaction de ce milieu ainsi préparé est pratiquement voisine de 7,6 (méthode colorimétrique).

Les meilleures conditions de culture seront réalisées s'il ne contient pas d'hémoglobine qui a une action spirochéticide marquée et si sa réaction est faiblement alcaline, la plus légère acidité étant incompatible avec le développement normal du spirochète.

Avec un tel milieu, le repiquage d'une culture de spirochète ictéro-hémorragique est aisé à condition d'ensemencer une quantité notable.

L'anse de platine ne peut être utilisée. Choisir une culture récente (4 à 8 jours) et faire le prélèvement au moyen d'une pipette au-dessous de la couche d'huile de vaseline. S'il s'agit d'une culture âgée (3 semaines, 1 mois), prélever au fond du tube. Déposer une dizaine de gouttes dans 1 ou 2 tubes de milieu neuf.

La culture se développe bien à l'étuve à 20 degrés.

Au bout de quatre jours, retirer les tubes et les conserver à l'obscurité, à la température du laboratoire. En procédant ainsi à des repiquages tous les dix ou quinze jours, il est relativement facile de conserver très longtemps une bonne souche de spirochète ictéro-hémorragique.

Une culture de quatre jours est très légèrement et uniformément trouble. En vieillissant, les spirochètes se déposent au fond du tube en une masse informe tandis que la partie supérieure du milieu redevient claire. Ce sont ces cultures âgées qui présentent, en dehors de la forme hélicoïdale typique, des éléments anormaux : formes longues, microorganismes agglomérés, spirochètes à spires relâchées et corpuscules globoides qui tous, ne sont que des produits de dégénérescence.

Ces repiquages successifs atténuent la virulence du spirochète ictéro-hémorragique, d'où la nécessité de conserver ce virus sur cobayes pour l'expérimentation et certaines recherches microbiologiques. Cependant une culture de spirochètes, vieille de plusieurs mois, devenue avirulente, reprend dès le deuxième passage sur cobaye sa virulence presque entière. Parfois cependant un troisième et quatrième passages à deux jours d'intervalle sont nécessaires (Stefanopoulo, 1920).

Les résultats des ensemencements de fragments d'organes de rats sur milieu de Reiter et Ramme sont beaucoup plus aléatoires. Après prélèvement aseptique, un fragment de rein est déposé dans le milieu de culture. On opère de même avec un fragment de foie et une surrénale.

Nous avons tenté ce procédé avec les organes de 13 rats. A partir de 2 d'entre eux, nous avons pu obtenir une bonne culture de spirochètes morphologiquement semblables au microorganisme d'Inada et Ido. Chacune de ces souches est apparue tardivement dans le milieu, l'une au bout de un mois, l'autre au bout de quinze jours.

Ce qui fait l'intérêt de ce résultat, c'est que l'inoculation intrapéritonéale au cobaye d'autres fragments de ces mêmes organes, n'a été suivie, chez cet animal, d'aucun phénomène pathologique apparent.

Par contre, deux cobayes inoculés avec une émulsion d'organes de deux autres rats du même lot, sont morts de spirochétose ictéro-hémorragique typique sans que nous ayons pu voir apparaître de spirochètes dans les cultures. Ce résultat négatif tient, sans doute, au fait que l'ensemencement du milieu y apportait en même temps que le virus des anticorps spécifiques dont une agglutination positive révéla effectivement la présence dans le sérum de ces deux rats. Ces anticorps n'ont pas suffi à immuniser le cobaye, animal particulièrement réceptif, qui a présenté une maladie aiguë et mortelle, tandis qu'ils ont facilement neutralisé le virus murin lui-même, peu entraîné au développement en milieu artificiel.

En outre, ces organes de rats, et en particulier les reins,

sont fréquemment infectés de microorganismes banaux. Dans le milieu sérum de lapin-eau physiologique, ces germes pullulent vite et empêchent le développement ultérieur du spirochète d'Inada et Ido, auquel cette concurrence vitale est fatale.

Pour l'isoler des autres germes, il n'y a pas de procédé réellement pratique.

Signalons cependant une technique décrite par Adamski pour obtenir une culture pure de spirochètes (1929). Cette méthode est basée sur la plus grande motilité des spirochètes dans un milieu visqueux par comparaison avec celle des spirilles et des germes banaux. Cet auteur utilise un milieu contenant 1,2 et 1,5 p. 100 de gélose et 0,25 p. 100 de fèces humaines; ce mélange est évaporé, puis filtré, le pH est ajusté à 7-7,2; finalement on stérilise à l'autoclave pendant 15 minutes à 120 degrés. Le milieu est alors réparti en boîtes de Pétri suivant une épaisseur de 1 à 1 cm. 5. Quand la surface est à peu près sèche, la plaque estensemencée en son centre avec le matériel contenant les spirochètes. On laisse incuber à la température de la pièce pendant huit à quinze jours. Tandis que les bactéries restent à la surface, les spirochètes sont capables de pénétrer dans la profondeur où ils peuvent être obtenus en culture pure qu'on repiquera sur un milieu convenable, tel que celui de Reiter et Ramme.

Cette méthode est surtout utilisée pour l'isolement des spirochètes aquicoles.

D'ordinaire, pour obtenir à l'état pur le spirochète d'Inada et Ido, on réalise un passage par le cobaye.

II. — *Recherches indirectes.*

A. — *Inoculation au cobaye.*

Le cobaye est (ainsi que l'homme), l'animal le plus sensible à la spirochètose ictéro-hémorragique : il présente une affection habituellement sévère qui se termine par la mort.

C'est pour cette raison que son inoculation représente un procédé particulièrement utile à la recherche des animaux réservoir de virus. Il peut être infecté par la voie transcutanée comme l'ont montré Courmont et Durand; ces auteurs ont réalisé le passage du spirochète d'Inada et Ido 7 fois sur 7 à travers la peau rasée du cobaye, 5 fois sur 6 à travers la peau épilée et 3 fois sur 6 à travers la peau entièrement saine.

La durée de la maladie varie suivant la voie d'introduction des germes. De Lavergne, Robert Lévy et Kaiser ont remarqué, avec des spirochètes virulents, que :

- par ingestion, les animaux succombent en 12 jours en moyenne;
- par voie sous-cutanée, ils succombent en 9 jours en moyenne;
- par scarification, ils succombent en 8 jours et demi en moyenne;
- par voie intrapéritonéale, ils succombent en huit jours en moyenne.

Dans la pratique les voies d'inoculation les plus utilisées sont le péritoine et le tissu cellulaire sous-cutané.

Voici la technique que nous avons suivie pour étudier, par cette méthode, le parasitisme des rats de Bordeaux. Prélever avec l'asepsie habituelle le foie, la rate, les reins et les surrénales d'un rat suspect qui vient d'être sacrifié.

Déposer ces organes dans un filtre métallique conique doublant un entonnoir disposé au-dessus d'un verre à pied. Avec une paire de ciseaux, couper ces fragments en menus morceaux, puis les réduire en bouillie en les broyant pendant quelques minutes avec un gros agitateur de verre. Instruments et matériel auront été préalablement stérilisés. Verser sur le filtre quelques centimètres cubes de sérum physiologique stérile. Le verre à pied recueille l'émulsion qu'on injecte sans plus tarder à un cobaye neuf.

Nous avons toujours pratiqué les inoculations intracoelo-

niques sans jamais les voir suivre de péritonite ou de quelque autre affection intercurrente. Il suffit d'opérer dans des conditions d'asepsie suffisantes. Nous n'avons jamais inoculé l'urine à cause de la difficulté que l'on rencontre à recueillir ce liquide.

Par ce procédé nous avons examiné 24 rats. Quatre cobayes ont présenté une spirochétose ictéro-hémorragique typique et mortelle. Le premier d'entre eux, qui a été à l'origine de ces recherches, a été inoculé avec l'émulsion d'organes de trois rats. Les trois autres cobayes n'ont respectivement reçu que le produit de broyage d'un rat.

La durée de la maladie a varié de dix à treize jours. L'évolution en a été marquée par une température s'élevant à 40 degrés du quatrième au sixième jour en moyenne, pour s'abaisser aux approches de la mort survenant en hypothermie.

Un d'entre eux a eu une hémorragie nasale. L'ictère a toujours été très tardif. Trois fois nous l'avons observé la veille de la mort seulement. Il est passé inaperçu chez le quatrième cobaye dont un pelage noir en rendait la recherche difficile.

Tous ont eu la conjonctive oculaire injectée. En outre, ils ont présenté aux approches de la mort de l'anorexie et une asthénie progressive et fatale.

L'autopsie de ces animaux a permis de constater, chez chacun d'entre eux et avec une égale fréquence, les lésions anatomiques classiques de la spirochétose ictéro-hémorragique. Nous avons toujours été frappé de l'ictère intense des téguments et des muqueuses, bien apparent au niveau des pattes, du pelage, de la conjonctive et de la vulve.

Après incision de la peau, l'ictère se retrouve sur la face interne de cette dernière et sur la musculature superficielle qui est piquetée d'hémorragies sur toute son étendue.

A l'ouverture de la cage thoracique et du coelome, nous avons observé des hémorragies multiples, disséminées, particulièrement marquées au niveau des poumons qui, parsemées de taches rouges, irrégulières, parfois étoilées, prennent l'aspect d'une aile de papillon du genre « Vanesse ».

Le foie était gros, à type de dégénérescence graisseuse. La rate était d'apparence normale. Les reins étaient toujours gros et fortement congestionnés; les surrénales également. Tout le tube digestif était semé de points hémorragiques. Chez un mâle, l'épididyme hyperémié donnait l'aspect du « testicule coiffé d'un bonnet rouge ».

Enfin, 3 de ces cobayes présentaient des ganglions axillaires et inguinaux hypertrophiés et hémorragiques.

Sur des frottis de sérosité rénale, d'urines et de surrénales, nous avons constamment retrouvé le spirochète d'Inada et Ido. L'imprégnation argentique de tissu rénal et de foie nous a fourni également des résultats positifs.

Un cinquième cobaye inoculé avec le produit de broyage des organes d'un rat précédemment splénectomisé et porteur de *Bartonella bacilliformis*, a présenté de l'ictère neuf jours après.

Cet animal maigrit, et demeura asthénique, sans appétit pendant une dizaine de jours. Il se remit cependant peu après mais resta toujours frêle. Quelques mois plus tard nous avons examiné son sérum qui agglutinait nettement le spirochète ictéro-hémorragique jusqu'au taux de 1/4.000 au-dessus duquel nous n'avons pas continué la réaction. La séro-agglutination des cobayes neufs étant négative, il n'est pas douteux que l'animal en question a bien été inoculé avec des organes d'un rat porteur de virus.

La spirochétose ictérigène du cobaye n'est donc pas fatalement mortelle. Bien plus, Sanarelli et Pergher prétendent que les spirochètes seuls sont incapables de causer la mort de l'animal; quand elle survient, disent-ils, elle est le fait d'un processus inflammatoire ou suppuratif dû à des saprophytes (1929). Il y a là une opinion toute personnelle des auteurs, mais dont l'intérêt est de faire mieux sentir l'obscurité réelle du mécanisme pathogénique de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Ainsi Higuchi a trouvé que les cobayes inoculés avec un vaccin préparé en tuant une culture de spirochète d'Inada

et Ido, ont de la fièvre, de l'ictère, des hémorragies et de l'injection des conjonctives. Il conclut qu'en l'absence de spirochètes vivants ces symptômes sont dus à leurs toxines (1931).

Aussi bien, en même temps qu'on observe les manifestations pathologiques de la maladie, le cobaye infecté élabore des anticorps qui pourront être en quantité suffisante pour lyser les spirochètes. Le fait que des cobayes ayant présenté de l'ictère ne succombent pas est ainsi expliqué.

Il est facile d'aller plus loin et de penser qu'un cobaye recevant une faible quantité de virus, ou un virus peu virulent, fera une maladie inapparente mais suffisante cependant pour l'immuniser. D'où l'intérêt de compléter les inoculations au cobaye par la recherche de l'immunité.

RECHERCHE DE L'IMMUNITÉ. — Nicolle et Lebailly ont préconisé cette façon d'agir, car ils estiment avec raison que la survie de l'animal inoculé n'est pas démonstrative.

Lorsqu'un cobaye est inoculé depuis un mois et demi sans résultat, ils lui injectent une souche de virus murin conservé par passage chez le cobaye. Les animaux immunisés à la suite d'une infection atténuée survivent à cette épreuve.

Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que les inoculations répétées au cobaye d'urines de spirochèto-siques confirmés, restent souvent négatives. Il y aurait intérêt à appliquer ce procédé de la recherche des immunisines; mais il est difficile à réaliser en dehors des laboratoires spécialement outillés, car on ne dispose pas aisément d'une couche virulente de spirochète ictéro-hémorragique.

C'est pour cette raison que nous n'avons pas pu l'utiliser pour les deux cobayes, dont nous avons précédemment parlé, qui avaient été inoculés sans succès avec une émulsion d'organes de rats, pourtant parasités, comme le révéla la culture en milieu sérum de lapin-eau physiologique.

Chez l'homme, il est plus simple et plus sûr de rechercher les réactions humorales et en particulier la séro-agglutination du spirochète d'Inada et Ido. Nous nous sommes préoc-

cupé, en dernier lieu, d'appliquer ce procédé au diagnostic de la spirochétose des rats de Bordeaux.

B. — Séro-diagnostic par agglutination.

Cette épreuve nécessite une bonne culture de quatre à huit jours environ, contenant par champ microscopique au moins 12 spirochètes libres et bien mobiles, sans aucun amas spontané. Plus les spirochètes sont abondants, plus nets seront les résultats.

Le contenu d'un ou plusieurs tubes de culture sera prélevé au moyen d'une pipette Pasteur à boule, en évitant l'huile de vaseline et porté dans un verre stérile.

Comme matériel, on utilise des tubes de 12 millimètres de diamètre, à bords évasés, et des pipettes de 2 cm³ graduées en 1/10^e de centimètre cube. Le tout est stérilisé à l'autoclave et bouché de coton.

a) LES DILUTIONS.

Nous allons exposer la technique de la réaction la plus simple, c'est-à-dire aux taux de 1/10^e, 1/100^e et 1/1.000^e. Elle nécessite 5 tubes à hémolyse :

1	2	3	T
	4	5	

Les tubes 4 et 5 servent à préparer la dilution du sérum dans de l'eau physiologique.

En outre, un tube témoin contiendra de la culture pure.

Dans le tube 1, en mettant sérum 0,1 + culture 0,9, on aura une dilution au 1/10^e.

Dans le tube 4, on prépare avec sérum 0,1 + eau physiologique 0,9, une dilution au 1/10^e. En mettant 0,1 de la dilution du tube 4 + culture 0,9 on aura une dilution au 1/100^e dans le tube 2.

Dans le tube 5, on prépare de la même façon une dilution

au $1/100^e$ avec 0,1 de la dilution tube 4 + 0,9 eau physiologique. Cette dilution du tube 5 sert à préparer la dilution au $1/1.000^e$ du tube 3, où l'on met, par conséquent, 0,1 de la dilution du tube 5 + 0,9 culture.

Voici comment l'on procède dans la pratique :

1° Mettre 0,9 eau physiologique dans les tubes 4 et 5.

2° Prendre 0,2 sérum à examiner. En déposer 0,1 dans le tube 1 et 0,1 dans le tube 4.

3° Prendre 0,2 dilution du tube 4 après avoir mélangé en aspirant et refoulant plusieurs fois le liquide. Déposer 0,1 dans le tube 2 et 0,1 dans le tube 5.

4° Avec la même pipette, mélanger, prendre 0,1 du tube 5 et le porter dans le tube 3.

On a ainsi :

dans le tube 1, 0,1 sérum pur;

dans le tube 2, 0,1 sérum dilué au $1/10^e$;

dans le tube 3, 0,1 sérum dilué au $1/100^e$.

5° Dans chacun des tubes 1, 2, 3 et T, déposer 0,9 de culture de spirochètes.

On a alors les dilutions définitives :

tube 1, $1/10^e$;

tube 2, $1/100^e$;

tube 3, $1/1.000^e$.

6° Agiter pour mélanger le liquide et laisser séjourner les tubes, y compris le témoin, à l'étuve à 37 degrés pendant une heure.

Toutes ces opérations se font aseptiquement.

Chez les malades infectés par le spirochète d'Inada et Ido, le taux limite de la séro-agglutination peut être très élevé. Pour le rechercher on est obligé de faire la réaction avec, par exemple, les dilutions suivantes : $1/10^e$, $1/100^e$, $1/500^e$, $1/1.000^e$, $1/5.000^e$, $1/10.000^e$, $1/20.000^e$, $1/50.000^e$, $1/100.000^e$ et davantage.

b) LECTURE DES RÉSULTATS.

L'observation macroscopique étant insuffisante, on se sert de l'ultramicroscope (oculaire n° 2, objectif à sec n° 6). Mettre entre lame et lamelle rigoureusement propres une goutte de chacun des tubes 1, 2, 3 et du témoin.

Ce dernier ne doit contenir aucun amas spontané de spirochètes. S'il y en a, l'interprétation est difficile et il vaut mieux recommencer la réaction avec une autre culture. Une réaction positive se traduit par l'agglutination et la lyse des spirochètes. Au lieu de se mouvoir librement dans le milieu, ceux-ci sont agglutinés entre eux formant des amas parfois assez volumineux. Ces derniers ont un aspect caractéristique ne pouvant prêter à aucune confusion : d'une masse centrale granuleuse formée de spirochètes lysés émergent des organismes hélicoïdaux qui ne peuvent plus se libérer malgré leurs contorsions. Cet aspect diffère sensiblement de celui que fournissent dans les cultures âgées les agglomérations spontanées de spirochètes normalement constitués et doués de mouvements actifs. En présence d'un sérum spécifique, l'agglutination est doublée d'une lyse. Ce phénomène est particulièrement net avec des dilutions faibles tandis qu'au voisinage de la limite supérieure du taux d'agglutination, des formes libres se rencontrent en même temps que les amas.

Initié à cette technique par Mlle Erber, au Laboratoire de M. le Professeur Pettit, et en possession d'une culture de la souche Verdun, qu'il a bien voulu nous offrir, nous avons toujours pu reconnaître aisément la présence ou l'absence d'une séro-agglutination du spirochète ictéro-hémorragique, tant chez les malades de divers services hospitaliers que chez les animaux réservoirs de virus.

Par ce procédé, nous avons examiné le sérum de 9 rats gris.

Parmi eux, 5 jeunes sujets avaient une séro-réaction complètement négative. Cultures et inoculations aux cobayes ont montré également qu'ils étaient indemnes de spirochètose.

Le sérum des 4 autres agglutinait *Spirocheta-ictérohémorragiae* à des taux variables : 2 d'entre eux agglutinant au 1/1.000^e sans que la réaction ait été poursuivie plus loin ont eu leur spirochétose confirmée par une inoculation au cobaye positive.

Le troisième donna le résultat suivant : + 1/10^e, + 1/100^e, ± 1/1.000^e. Culture et inoculation au cobaye restèrent négatives. Le quatrième agglutinait au 1/100^e, mais pas au 1/1.000^e; la culture d'organes révéla des spirochètes tandis qu'un cobaye inoculé demeura apparemment sain.

Ainsi les rats s'étant montrés infectés par le procédé de l'inoculation au cobaye avaient un sérum agglutinant nettement le spirochète ictéro-hémorragique.

L'inoculation est restée négative chez deux animaux à sérum positif au 1/100^e.

Il semblerait que l'on dispose là d'une méthode particulièrement sensible pour dépister la spirochétose des rats. Les agglutinines mises ainsi en évidence sont sans doute élaborées à la suite d'une atteinte fruste par le spirochète d'Inada et Ido.

Etant donné ce que l'on sait de la répartition tissulaire du spirochète dans l'organisme du rat et de son élimination prolongée par l'urine, ne pourrait-on pas *ipso facto* considérer comme porteur de virus un animal à séro-diagnostic positif ?

En réalité, on ne peut l'affirmer sur ce seul test. Nous verrons dans le chapitre suivant que des organismes spiralés, morphologiquement semblables au spirochète ictéro-hémorragique existent dans les eaux et la vase; il n'est pas impossible que ces germes provoquent une immunisation lente et occulte des rats.

Cette question n'est pas tranchée à l'heure actuelle.

Nous devons simplement considérer que, à partir de nos 3 rats à séro-diagnostic négatif, inoculations au cobaye et cultures furent également pratiquées sans résultat. Au contraire, avec les 4 sujets à séro-diagnostic positif, 2 fois

l'inoculation d'organes au cobaye fut suivie d'une spirochètose ictérigène typique et mortelle, et une fois le spirochète fut mis en évidence par la culture.

En conclusion, le séro-diagnostic est utile, mais doit être recherché de concert avec les autres procédés.

En résumé : Pour notre part, nous avons examiné 26 rats en vue de déceler dans quelle proportion ils étaient porteurs du spirochète d'Inada et Ido.

Ces rats provenaient de différents quartiers de Bordeaux.

Dès leur arrivée au laboratoire, ils étaient sacrifiés par asphyxie au gaz d'éclairage, puis fixés par les quatre pattes sur le plateau à dissection. Après flambage des parois thoracique et abdominale on incisait d'abord la peau, puis le plan musculaire, au moyen de pinces et de ciseaux stérilisés. Les cavités thoracique et abdominale étaient enfin ouvertes. Au moyen d'une pipette stérile, par ponction de la paroi cardiaque nous prélevions autant de sang qu'il était possible en vue du séro-diagnostic. Des frottis étaient également étalés.

Avec de nouveaux instruments, un petit fragment de foie était détaché, puis déposé dans le milieu de Reiter et Ramme en vue de la culture. Nous opérions de même avec une surrénale et un fragment de rein, en veillant toujours à l'asepsie.

Suivant la technique, rapportée plus haut, il était également pratiqué l'inoculation au cobaye d'une émulsion en eau physiologique de fragments de foie, des reins et de la deuxième surrénale.

Ceci représente la manipulation idéale dans laquelle tous les procédés sont mis en œuvre à la fois. Nous n'avons pas pu la réaliser au début de nos recherches, faute de l'outillage nécessaire.

Nous nous sommes cependant attaché à faire, avec chaque rat examiné, une inoculation au cobaye. La pénurie de ces animaux à Bordeaux, jointe à des moyens matériels et à des crédits insuffisants, ne nous a pas permis d'examiner plus 26 rats.

Ces recherches nous ont donné les résultats suivants :

Les inoculations au cobaye ont été positives 5 fois, ce qui correspond à 5 rats infectés au moins puisque notre premier cobaye avait reçu une émulsion d'organes de 3 rats.

En outre, le procédé de la culture a révélé 2 fois des spirochètes, sans que les inoculations correspondantes aient été positives.

Enfin, en recherchant le pouvoir agglutinant du sérum de 9 rats, nous avons obtenu quatre fois un résultat positif, correspondant : deux fois à une inoculation au cobaye positive, une fois à une culture positive et une fois à une inoculation au cobaye et à une culture négatives.

Tous les rats parasités étaient adultes et provenaient de l'Hôpital Saint-André, de l'ancien abattoir, des bassins à flot du Port Autonome, et de la rue Belleville.

Par contre, des rats, d'ailleurs souvent jeunes, provenant de l'ancien abattoir, du Grand-Théâtre, du Jardin-Public et de Villenave-d'Ornon ont été examinés sans résultat.

Nous avons constaté, après Coles, puis après V. de Lavergne et Stumpf, le parasitisme par « clan » suivant lequel tous les rats capturés au même moment dans la même nasse sont à la fois infectés.

Cette notion s'est trouvée vérifiée pour le *Spirochète* d'Inada et Ido, ainsi que pour les leucocytozoaires, mais non pas pour *Tr. Lewisi*.

En résumé, les rats de Bordeaux paraissent être porteurs du virus ictéro-hémorragique dans la proportion d'au moins 33 p. 100.

N'ayant pas examiné un nombre suffisamment élevé de rats, nous ne voulons pas donner une valeur absolue à ce pourcentage. Néanmoins, il est à opposer au résultat obtenu en 1922 par MM. Sigalas et Pirot (2 rats parasités sur 33). Cette différence assez notable paraît indiquer une augmentation du réservoir de virus de la spirochètose ictérique à Bordeaux.

CHAPITRE III

CONSIDERATIONS SUR LE ROLE DES RATS ET DE L'EAU DANS L'ETIOLOGIE DE LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

Nos recherches ont fait ressortir la fréquence du spirochète d'Inada et Ido chez les rats d'égout de Bordeaux, puisque 33 p. 100 d'entre eux paraissent parasités.

Représentent-ils le seul danger possible de contamination?

La conception étiologique de la maladie de Weil s'est, en effet, peu à peu transformée, à mesure que l'on s'est aperçu que le contact immédiat des rats n'était pas indispensable. Depuis quelques années, on a remarqué combien il était fréquent de voir apparaître cette infection à la suite de bains de rivière ou de piscine, ou après des inondations.

Cette notion avait, en réalité, déjà été exprimée par Kelsch qui écrivait, dès 1886 : « Les fonds vaseux des fossés, des mares, semblent être le milieu le plus favorable à la conservation et à la multiplication de l'agent infectieux de l'*ictère épidémique* ».

Mais c'est surtout depuis 1924 que ces données ont été remises à l'ordre du jour. C'est alors que Raillet rapporte les premiers cas de spirochétose d'origine hydrique. Peu après, Etchegoin trouve les premiers spirochètes hydriques dans l'eau de la Vesle, puis dans une piscine parisienne.

Le 8 février 1926, Devé rapporte à la Société de médecine de Rouen un cas de spirochétose ictérigène d'origine fluviale. Par la suite, dans la plupart des observations rapportées à

la Société médicale des Hôpitaux de Paris, la contamination hydrique était établie. Citons :

En 1926 : Harvier et Chabrun, boueux.

En 1928 : Tixier, dragueur.

De Lavergne, chute dans un égout;

En 1929 :

Aubertin, pêcheur en étang;

Brulé, caviste;

Dargein et Bideau, matelôt;

Tixier, charretier sur les bords de la Seine;

Troisier, baigneur.

En 1930 :

Troisier, plongeur de restaurant;

Troisier, bains de Seine;

Abrami, bains de Seine.

En 1931 : Laignel-Lavastine, puits de métro.

En 1932 :

Achard, bains de Seine;

Bariety, jardinier (« marais » de Bicêtre);

Bariety, débardeur quai de Seine.

Des communications plus récentes ont encore été relatées et confirment la fréquence de l'origine hydrique. Cette dernière est constante dans tous les cas de spirochétose méningée (Troisier et collaborateurs, P. Mollaret et B. Erber).

Enfin, à Bordeaux, elle peut être invoquée dans nos observations I (sujet travaillant dans l'eau), II (bain de rivière et séjour dans la vase), III (sujet ayant bu de l'eau de rivière), et XII (homme ayant dormi sur la rive du bassin d'Arcachon).

On est frappé du nombre de cas de spirochétose ictéro-hémorragique relevant d'une contamination hydrique et plus spécialement d'une contamination par l'eau boueuse ou même par la vase.

Le cas rapporté par de Lavergne en 1928 est à cet égard typique : il s'agit d'un homme qui, en tombant dans de la vase se fait une plaie contuse; une spirochétose est apparue au titre de complication infectieuse du traumatisme ouvert. Ces formes dites « chirurgicales » ne sont pas rares, et il est indéniable que les sujets qui vivent ou travaillent sur l'eau et près de l'eau, qui s'y baignent ou qui y nagent sont atteints avec prédilection.

Etchegoïn a découvert dans l'eau d'une piscine parisienne un spirochète ictéro-hémorragique pathogène pour le cobaye. Bessemans et Thiry ont isolé dans l'eau de conduite de la ville de Gand un *Leptospira* pathogène pour la souris, mais non pour le cobaye. Vinzent a pu trouver à Paris et cultiver plusieurs souches de spirochètes aquicoles. Gérard Gardner a isolé à Montréal, dans l'eau d'égout, un spirochète qui, après plusieurs repiquages, fournit un séro-diagnostic positif avec le sérum de spirochétosiques guéris. Enfin, tout récemment, Appelmann a réussi à infecter des cobayes en les baignant, après scarification de la peau du ventre, dans de l'eau de canal et de fossés réchauffée à 30 degrés.

Dans la vase, les spirochètes sont très répandus.

Dans nos recherches, nous avons laissé de côté cette question des spirochètes aquicoles, car elle sortait du cadre des travaux que nous nous étions fixés.

Toujours est-il qu'il est certain que dans la nature, et en particulier dans l'eau, existent des spirochétidés ayant la morphologie exacte du microorganisme d'Inada et Ido. Les uns sont des spirochètes virulents et peuvent être qualifiés d'ictéro-hémorragiques, et il est probable qu'il s'agit de spirochètes d'origine murine rencontrés dans l'eau. Les autres, plus nombreux, dits spirochètes aquicoles saprophytes, sont avirulents. En cela ils diffèrent du spirochète d'Inada et Ido.

A la suite de nombreux passages en cultures diverses, on parvint bien, il est vrai, à modifier certains germes aquicoles au point qu'ils donnèrent les mêmes réactions sérolo-

giques et immunisantes que le spirochète ictéro-hémorragique, et qu'ils provoquèrent chez le cobaye une affection typique et mortelle.

On s'est demandé si cette transformation d'organismes saprophytes en germes virulents ne pourrait pas avoir lieu soit dans les conditions naturelles normales, soit par l'intermédiaire des rats. Elle a bien été réussie expérimentalement au laboratoire, mais avec une technique et des conditions qui ne se réalisent sans doute pas spontanément dans la nature (Uhlenhuth et Zuelzer, 1930).

L'origine murine de la spirochétose ictéro-hémorragique est en fait acceptée comme doctrine courante : le rat jouerait le rôle de réservoir de virus, l'eau celui de simple vecteur.

Par contre, Mlle Zuelzer estime que le spirochète serait naturellement virulent dans l'eau, et c'est de là que proviendrait l'infection des rats et de l'homme. Elle tente de le démontrer par de nombreux travaux et a même dans ce but inoculé à l'homme un spirochète d'origine hydrique, qui provoqua une spirochétose ictérogène typique avec hémoculture positive et spirochètes dans les urines.

D'une façon ou d'une autre, l'eau représente le mode de contamination humaine le plus habituel. Il est probable que le virus spirochétosique est bien d'origine murine. Les rats l'excrètent parfois en grande quantité par l'urine. L'eau ainsi souillée propagera la maladie soit par voie cutanée, soit après ingestion. Encore faut-il que la réaction du milieu soit favorable à la survie du spirochète ictéro-hémorragique. Toute acidité, même légère, lui est fatale. Dans les cultures, une réaction faiblement alcaline (de l'ordre de celle du sérum sanguin) est nécessaire à son bon développement. Le pH optimum avoisine 7,7. Au-dessous de 6,9 il succombe vite.

Il était intéressant de rechercher si les eaux de Bordeaux avaient une réaction favorable à la survie, sinon au développement du spirochète de Inada et Ido.

A cet effet, nous avons fait des recherches sur la portion de la Garonne comprise entre le pont de pierre et le pont

du chemin de fer. Les détermination du pH ont été réalisées par la méthode colorimétrique au moyen d'étalons colorés de pH déterminés et de solutions d'indicateurs (matériel Bruère) : nous avons utilisé le Bromothymol bleu (dibromothymol sulfone phtaléine) qui correspondait à la gamme d'eau examinée (de pH = 6,0 jaune à 7,6 bleu). Le phénol sulfone phtaléine (rouge de phénol) convient pour un pH variant de 6,6 (jaune) à 8,0 (rouge).

Pour déterminer le pH d'un liquide incolore en verser 3 cm³ dans un tube de verre neutre; y ajouter IV à V gouttes de l'indicateur choisi. Il n'y a plus qu'à placer côte à côte le liquide ainsi viré et la série des tests colorés correspondants. Lire le pH cherché sur le tube qui fournit la teinte la plus rapprochée du virage.

Par ce procédé, toutes les mesures ayant été faites sur place, à marée descendante, nous avons trouvé les chiffres suivants :

- pH eau de Garonne au milieu du fleuve, 7,8;
- pH eau de Garonne au voisinage de la berge (vase), 7,4;
- pH eau de Garonne captée au débouché d'un égout, 7,1;
- pH eau de Garonne captée au débouché d'un deuxième égout, 7,2.

Le même jour, l'eau de conduite de la ville avait un pH variant de 7,1 à 7,2.

La réaction de l'eau varie avec sa salinité. Rouleaud a trouvé que le pH de l'eau de l'Océan (au large) était de 7,98 tandis que l'eau du bassin d'Arcachon avait un pH = 8,077 (1927).

Le pH du sol de Bordeaux n'a jamais été recherché. Les assises de recouvrement, qui en constituent les couches superficielles, sont de formation quaternaire. Elles sont de deux ordres : d'une part, c'est le sable des Landes situé presque entièrement à l'ouest des limites urbaines, c'est-à-dire à Caudéran, Pessac et Talence, qui n'empiète un peu sur la ville que du côté de la rue Judaïque. D'autre part et surtout, la

partie superficielle du sol est formée d'alluvions. Les unes sont anciennes (cailloux, graviers, sables), et occupent au-dessus du calcaire à astéries (assise solide du sous-sol) toute la ville, sauf les quais. Les autres sont moderne, formées par la Garonne, et constituées par des dépôts limoneux supérieurement, vaseux et tourbeux à la partie moyenne, sableux à la partie inférieure. Elles reposent sur les précédentes et constituent presque entièrement le sol de Bègles, de la Bastide et des quais de la rive gauche (quartier des Chartrons et de Bacalan).

En somme, la plus grande partie des éléments constituant le sol de Bordeaux est de nature alcaline. Les eaux potables sont aussi légèrement calcaires, mais la possibilité d'une contamination par leur intermédiaire n'est pas à envisager, car elles sont stérilisées de façon continue. Ce traitement contribue d'ailleurs à abaisser leur pH d'un taux variable, suivant la quantité de substances-tampons mises en circulation.

De même les eaux d'égout peuvent avoir une réaction acide si elles reçoivent en assez grande quantité des eaux industrielles. Mais lorsqu'elles ne sont constituées que par les eaux fluviales et les eaux-vannes, elles sont en général alcalines et peuvent convenir parfaitement au développement des spirochètes provenant des urines des rats.

Les eaux du fleuve, dont le pH varie de 7,4 à 7,8, ont une réaction favorable à la survie de ces mêmes germes. Elles paraissent être nettement en cause dans l'étiologie de notre observation III.

En résumé, *le problème de l'étiologie de la spirochétose ictéro-hémorragique est ainsi posé à Bordeaux :*

1° Les rats semblent être porteurs de virus dans la proportion de 35 p. 100 et c'est par centaines de milliers qu'il faut dénombrer ces rongeurs dans notre ville.

2° La Garonne et le sol ont une réaction favorable à la survie du spirochète d'Inada et Ido; il peut en être de même des égouts.

3° Depuis trois ans, les cas de spirochétose ictéro-hémorragique confirmée se sont multipliés à Bordeaux. Nous en avons

recueilli 11 dans cette thèse. On remarquera que tous, sauf un, sont postérieurs à 1932, c'est-à-dire d'une époque où l'attention de quelques médecins a été attirée sur l'origine spirochétosique possible des ictères infectieux. Beaucoup d'entre eux, dont la nature n'a pas été recherchée, relèvent sans doute de la même origine. Peut-être s'agit-il aussi d'une extension de l'infection spirochétosique murine. Mais la première supposition est plus vraisemblable : la profusion des cas de spirochétose ictéro-hémorragique signalés à Paris depuis quelques années relève certainement de cette cause.

D'une façon générale, dans les autres villes (Paris, Strasbourg et Rouen, mis à part), la spirochétose ictérigène est plus rare si l'on en juge d'après les communications aux sociétés savantes et d'après la statistique des épreuves d'agglutination effectuées au Laboratoire de M. le Professeur Pettit (Mlle Erber).

Par opposition, dans toute la littérature médicale des Etats-Unis et du Canada, par exemple, on ne trouve que dix cas seulement d'ictère infectieux « dans lesquels la démonstration du spirochète ait été faite » (Dr Hugh, S. Cumming. Note présentée au conseil permanent de l'Off. Intern. d'Hyg. publ. dans sa session d'avril-mai 1934).

Ces différents faits font ressortir la nécessité d'une *prophylaxie*.

Il ne saurait être question ici de pratiquer la vaccination comme elle a été tentée par les médecins japonais. Wani en particulier prépare un vaccin en additionnant d'acide phénique (à 0,5 p. 100), une culture pure de spirochètes. Il laisse séjourner quatre jours à la glacière, puis le liquide surnageant (le vaccin) injecté au moins deux fois aux cobayes les immunise contre une dose mortelle de spirochètes. Se basant là-dessus, l'auteur a immunisé très efficacement des milliers d'ouvriers de mines de charbon où la maladie était endémique. Néanmoins dans notre pays, l'absence d'épidémies ne nécessite pas jusqu'à présent cette pratique.

Mais, les médecins doivent s'attacher à dépister la spirochétose ictéro-hémorragique à son premier stade. En présence

d'un état infectieux accompagné de myalgies, de signes méningés, d'herpès, d'injection des conjonctives ou de l'un de ces signes, s'efforcer de faire un diagnostic précoce, qui permettra d'utiliser en temps opportun le sérum du Professeur Pettit particulièrement efficace dans les tout premiers jours de la maladie. MM. les Professeurs Leuret et Piéchaud ont récemment créé à Bordeaux un Centre d'Immunologie par sérums de convalescents. Plusieurs maladies infectieuses peuvent ainsi être maintenant traitées d'une façon spécifique. Une quantité suffisante de sérum de convalescents de spirochétose ictérique permettrait d'instituer sans délai le traitement, comme il est pratiqué en Hollande, avant que les lésions d'hépatonéphrite ne soient constituées.

Surtout, la destruction des rats sera efficacement réalisée par tous les moyens. Les établissements publics (hôpitaux, écoles, casernes, etc.), devraient être aménagés de façon à empêcher autant que possible l'introduction des rats; ne jamais laisser traîner les restes de nourriture tels que pain, fromage, dont les rats sont friands. Dans certains pays (tels que la Hollande), ces recommandations ont été prises à cœur et les mesures préconisées énergiquement mises en pratique. En Australie, en raison du développement d'une épidémie d'ictère spirochétosique, on s'est résolu à brûler des champs entiers de cannes à sucre sur pied, avant la coupe, pour détruire les rats qui y pullulaient (Cumpston, 1934).

En outre, tous les foyers d'infection doivent être supprimés ou tout au moins stérilisés : charniers, abattoirs, eaux polluées. Dans cet ordre d'idées on ne peut qu'approuver le décret-loi du 16 octobre 1935 relatif à la déclaration des maladies d'origine professionnelle et de la spirochétose ictéro-hémorragique en particulier (*Journal officiel*, 19 oct. 1935; Art. 1 D. Agents animés, 22°). Ce décret complète heureusement les lois du 23 octobre 1919 et du 1^{er} janvier 1931 sur les maladies professionnelles. Son application stricte est à souhaiter. On pourra alors veiller de façon efficace sur l'hygiène des locaux et des chantiers où la spirochétose ictérique est susceptible d'être contractée.

CONCLUSIONS

I. — La spirochétose ictéro-hémorragique n'est pas rare sous nos climats. Nous avons pu réunir dans cette thèse 11 cas bordelais dans lesquels le diagnostic clinique a été confirmé par le Laboratoire. Les ictères infectieux à rechute, dont l'origine spirochétosique probable n'a pas été recherchée, ont été beaucoup plus nombreux; nous en rapportons quelques observations.

II. — La spirochétose ictéro-hémorragique revêt parfois un aspect fort polymorphe. Pour porter ce diagnostic plus souvent, il faut y penser. La séro-agglutination du spirochète d'Inada et Ido (séro-réaction de Martin et Pettit) est à ce point de vue le meilleur procédé. Nous pratiquons cette épreuve à Bordeaux depuis un an; elle nous a permis de déceler des formes cliniques particulièrement rares.

III. — Toutes ces observations sont récentes et semblent indiquer une recrudescence de cette affection dans notre ville ou une identification plus fréquente.

La recherche du parasitisme murin par *Sp. icterohemorrhagiae* (examen bactérioscopique du sang, de l'urine, culture de fragments d'organes, inoculation au cobaye du produit de broyage des viscères et séro-diagnostic) en a montré l'extension : 35 p. 100 environ des rats de Bordeaux examinés ont été trouvés porteurs du virus. S'il n'est pas exceptionnel, ce taux est néanmoins élevé; quelques villes l'ont égal ou supérieur, mais en général il est plus faible.

IV. — Il y a tout lieu de croire que le parasitisme des rats et l'atteinte de l'homme par le spirochète d'Inada et Ido sont beaucoup plus fréquents qu'on ne le croit.

L'attention du clinicien doit être plus souvent orientée vers cette cause d'ictère infectieux, de méningite et de syndromes divers, parfois différents du tableau classique de la maladie : la séro-agglutination de Pettit lui montrera, comme à nous, la fréquence de la spirochétose, ictérigène ou non.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 10 décembre 1935.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne rapportons ici que les références des publications récentes, renvoyant à l'ouvrage de M. le Professeur Auguste Pettit : *Contribution à l'Etude des Spirochétidés*, 2^e vol., pour la bibliographie complète jusqu'en 1929.

Lorsque nous avons fait allusion à un travail important paru avant cette date, une mention spéciale l'indiquait dans le texte ou au bas de la page.

ADAMSKI (Jean). — Une méthode de culture pure sur gélose des spirochètes aquicoles spécialement du type Weil. *Zentr. f. Bakt.*, juin 1929, p. 476.

APPELMAN. — L'isolement de *L. ictérohémorragiae* de l'eau. Thèse Leyde, 1934. *Off. intern. d'hyg. publ.*, août 1934, p. 1452.

BARIETY et DEPARIS. — Un nouveau cas mortel de spirochétose ictérique. *Soc. méd. de Paris*, 13 janv. 1933, p. 10.

BASILEWSKY. — Ueber die Bedeutung des Wassers und der Ratten in der épidémiologie der ikterohémorrhagischen spirochätose. *Centralbl. f. Bakt.*, 1933, p. 502.

BEEUWKES, WALCOTT, KUMM. — An obscure epidemic disease associated with jaundice observed in Nigeria, West Africa. *Transac. of the Royal and hyg.*, janv. 1931, p. 429.

BERGWAL. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1933, p. 361.

BESSEMANS et THIRY. — Sur une leptospirose spontanée de la souris. *Soc. biol.*, 1929, juin 14, p. 486-487.

BESSEMANS et U. THIRY. — Contribution à l'étude des Leptospires aquicoles. *Revue belge des Sc. méd.*, 1930, t. II, p. 841.

BESSEMANS et THIRY. — Les Leptospires aquicoles isolées en Flandre orientale et la Leptospirose spontanée de la souris. *Soc. belge de biol.*, 25 janv. 1930, p. 519

- BIJL et KORTHOFF. — Ueber das Vorkommen der Weilschen Infektion in Holland während der Jahre 1924-1930. *Arch. f. hyg.*, p. 29, 1931.
- BLANC et BORDES. — Essais de classification des spirochètes humaines. *Gazette méd. de France*, n° 15, août 1933, p. 563.
- BRADIC, RECORDIER et VAGUE. — A propos des formes anictériques de la S. I. H. Un cas de spirochètose à symptomatologie pulmonaire et méningée. *Gazette des hôp.*, 9 oct. 1933, p. 1365.
- BRULÉ, LIEVRE et TSATSARONIS. — Deux cas de spirochètose ictérogène à type d'ictère catarrhal, anémie spirochètosique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 avril 1932, p. 520.
- BRULÉ et STEHELIN. — S. I. H. sans azotémie pendant la rémission thermique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 juill. 1929, p. 1043.
- CAIN, CATTAN et BENSAUDE. — Trois cas atypiques de S. I. H. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 nov. 1935, p. 1470.
- CAMINOPETROS. — Evolution du Sp. I. H. dans l'organisme du rat. *Soc. de biol.*, 9 juill. 1932, p. 905.
- La S. I. H. en Grèce. I^{er} Congrès intern. d'hyg. méditer., 1932.
- CARNOT et WEILL. — Ictère spirochètosique après suicide par submersion dans le petit bras de la Seine. *Paris médical*, 19 mars 1934, p. 438.
- CARTANA CASTELLA. — S. I. H. Enquête en cours sur les rats capturés à Barcelone et dans le delta de l'Ebre et sur la population humaine de ce dernier. I^{er} Congrès intern. d'hyg. méditer., 1932.
- CHABROL. — Les ictères. Masson et Cie, édit., 1932.
- CHIODI (Edmée). — *Leptospira icterohemorrhagiae* chez les rats en Argentine. *Rev. del Inst. Baster. del Dep. Nacion. de Higiene*, juillet 1934, p. 342. *Off. intern. hyg. publ.*, août 1933.
- COPANARIS. — Quelques données nouvelles sur les infections à spirochètes du groupe ictérogène en Grèce. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril-mai 1932, p. 1427.

- COPANARIS. — Notes complémentaires sur les infections à spirochètes du groupe ictérogène en Grèce. *Off. intern. d'hyg. publ.*, 1933, p. 1968.
- GREYX (M.), GEORGET (P.) et BONNEL (H.). — Sur une forme rare de spirochélose ictérogène. *Journal de Médecine de Bordeaux* 10 juill. 1933, p. 527.
- CUMMING (S.) (Hugh). — La S. I. H. et les ictères infectieux aux Etats-Unis. *Off. intern. d'hyg. publ.*, oct. 1934, p. 1749.
- CUMSTON. — Maladie de Weil à Ingham, North Queensland (Australie). *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril 1933, p. 678.
- DAMADE et ANDRÉ. — Morsure par rat et S. I. H. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 mars 1934.
- DARGEIN et BIDEAU. — Un cas de S. I. H. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 mars 1929, p. 403.
- DÉVÉ. — Spirochélose ictérogène fruste d'origine fluviale. *La Normandie médicale*, déc. 1929, p. 306.
- DINGER. — Durée de la virulence des souches de S. I. H. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie*, oct. 1932, p. 1311. *Trop. dis. Bull.*, juin 1933, p. 372.
- ERBER (Mlle B.). — La spirochélose ictéro-hémorragique en France de 1923 à 1932. *Off. intern. d'hyg. publ.*, fasc. n° 40, 1934.
- A propos d'un cas de S. I. H. Agglutinines et Coagglutinines. *Annales de l'hôp.-hospice de Niort*, n° 1, 1934.
 - Agglutination de spirochètes par le sérum d'animaux. *Soc. de biol.*, 23 janv. 1932, p. 165.
 - Sérodiagnostic par agglutination, de la spirochélose ictéro-hémorragique. Technique et interprétation, *Soc. de biol.*, 9 nov. 1933, p. 618.
- FINDLAY, DUNLOP, BROWN. — Observations on Epidemic Catarrhal Jaundice. *Trans. of the Royal of trop. med. and hyg.*, 1931, p. 7.
- FISCHER. — La maladie de Weil à Banka. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie*, sept. 1930, p. 915. *Trop. Dis. Bull.*, 1931, p. 309.

- FORSYTH et GOHAR. — Le spirochète ictéro-hémorragique chez le rat en Egypte. *Journ. trop. med. and hyg.*, juill. 1930, p. 191.
- GAETHGENS. — Séro-diagnostic de la maladie de Weil au moyen des réactions de fixation de l'alexine et de la flocculation. *Zeitschr. f. imm.*, 20 juill. 1933, p. 428. *Bull. de l'I. P.*, 1933, p. 1169.
- Contribution au séro-diagnostic de la maladie de Weil. *Klinische Wochenschrift*, 1933, p. 697. *Off. intern. d'hyg. publ.*, févr. 1934, p. 343.
- GARNIER, NICAUD et MAISLER. — Spirochétose méningée pure à rechute. *Soc. méd. Paris*, 15 mai 1931, p. 869.
- GOËZ. — Diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique en A. O. F. Thèse de Paris, 1933, 92 p.
- GOHAR. — *Leptospira* in the rat in Egypt. *Journ. trop. med. and hyg.*, 1^{er} juill. 1930, p. 191.
- GRAILLY (de) et SARIC. — A propos d'un cas de spirochétose ictérigène à allure d'ictère infectieux. *Gaz. hebdomadaire de médecine*, Bordeaux, 24 févr. 1933, p. 121.
- GRAILLY (de), DERVILLÉE et LACHAUD (de). — Spirochétose ictéro-hémorragique à type d'ictère infectieux à rechutes avec éruption du type des érythrodermies. *Comm. à la Soc. de méd. de Bordeaux*, 19 déc. 1935.
- HASLE, TOULLEC et VAUCÉL. — Spirochétose ictérigène au Tonkin. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 10 juill. 1935, p. 551.
- HIGUCHI. — Distribution des S. I. H. dans l'organisme du rat et leurs voies d'excrétion. *Trans. Japan path. Soc.*, 1930, p. 530. *Bull. de l'I. P.*, 1931, p. 392.
- Etudes sur la toxine du spirochète ictéro-hémorragique. *Fukuoka Ikwa daigaku Zasshi*. Janv. 1931, p. 3. *Trop. dis. Bull.*, 1932, p. 204.
- HUDSON. — Histopathology of an epidemic disease associated with jaundice, occurring in Nigeria, West Africa. *Trans. the Royal Soc. of trop. medec. and hyg.*, janv. 1931, p. 453.
- HUSAMETTIN. — Note sur la S. I. H. en Turquie. I^{er} Congrès intern. d'hyg. méditerranéenne, 1932.
- JOSEPHUS JITTA. — La maladie de Weil en Hollande. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril 1935, p. 688.

- JOSEPHUS JITTA. — Sur la maladie de Weil dans les Pays-Bas. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril 1933, p. 681.
- KAGAYA. — L'étude expérimentale de la différence entre le leptospire ictérohémorragique et le leptospire aquicole. *Japanese Journ. experim. med.*, août 1929, p. 397 et 409. *Trop. Dis. Bull.*, 1930, p. 122.
- KAISER. — La S. I. H. Etude sur la période d'incubation. Thèse de Nancy, 1930-1931.
- KISTER, de Hambourg. — *Zeitschrift f. Mediz. Beamte*, 1933, p. 46.
- KLARENBECK. — De hond en de Weilsche Ziekte Tidjsch. voor Diergeneesk. 15 janvier 1934. *Bull. de l'I. P.*, 15 févr. 1933.
- KORTHOFF. — Infection des chiens par les S. I. H. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, août 1930, p. 4097. *Trop. dis. Bull.*, 1931, p. 309.
- KNOWLES. — Leptospirosis. *Annual. Rep. Calcutta Sch. of trop. Med. Of Hyg. a. Carmichael, Hosp. f. trop. Dis.*, 1931, p. 45. *Bull. de l'I. P.*, 1933, p. 148.
- KOURILISKY et MAMOU. — Les formes « pseudo-grippales » de la spirochétose anictérique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 nov. 1933, p. 1514.
- KRAMER. — La maladie de Weil sans ictère. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 20 juin 1933, p. 2652. *Off. intern. d'hyg. publ.*, 1933, p. 2008.
- KRITSCHESKI et DWOLAITZKAJA-BARYSCHEWA. — Zur Kritik der phagocytaeren Doktrins. IX. Ueber die Abwenrapparate im Organismus bei infektiösen Icterus. *Giorn. di Batt. e Imm.*, n° 2, 1934, p. 209. *Bull. de l'I. P.*, 15 août 1934.
- KUMM. — A discussion of the recent literature on infectious epidemic diseases associated with jaundice. *Transac. of the Royal soc. of trop. med. and Hyg.*, janv. 1931, p. 421.
- KUNSTEIN. — La propagation des spirochètes du type Weil à Fribourg et dans ses environs. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 15 juin 1932, p. 172. *Bull. de l'I. P.*, 1933, p. 149.
- LABBÉ, BOULIN, UHRY et ULLMAN. — Sur un cas de spirochétose ictérogène accompagnée de paraplégie. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 nov. 1933, p. 1504.

- LAFORÊT. — Contribution à l'étude de la S. I. H.-Thèse Lyon, 1934.
- LAIGNEL-LAVASTINE, BOQUIEN et PUYMARTIN. — Spirochétose méningée et anictérique. *Soc. méd. Paris*, 15 mai 1931, p. 802.
- LAVERGNE (de) et ROBERT LÉVY. — S. I. H. Durée de la période d'incubation. *Presse médicale*, 6 mai 1931.
- LAVERGNE (de), MASSON et STUMPF. — Réflexions sur l'étiologie de la S. I. H. origine murine. Transmission par l'eau. *Rev. d'hyg.*, oct. 1931, p. 721.
- LAVERGNE (de) et STUMPF. — Le parasitisme des rats de Nancy par *Spirochæta icterohemorrhagiæ*. Notions du parasitisme par « Clan ». *Soc. de biol. de Nancy*, 6 juill. 1931, p. 69.
- LAVERGNE (de), ROBERT LÉVY et KAISER. — Durée de l'évolution de la S. I. H. chez le cobaye. *Soc. de biol. de Nancy*, 9 déc. 1930, p. 939.
- LEDoux et RETEL. — S. I. H. Bacillémie concomitante à Para B. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 oct. 1933, p. 1086.
- LÉGER (Marcel). — Spirochétose ictéro-hémorragique à la Guadeloupe. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 13 avril 1932, p. 304.
- LÉPINE, CAMINOPETROS et PAGONIS. — Sur un foyer de S. I. H. dans l'île de Syra. Infectuosité comparée des rats de Syra, du Pirée et d'Athènes. *Soc. de biol.*, 27 févr. 1932.
- MELANIDIS, TZORTZAKI et DEBONERA. — La spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale du mouton, du chevreau et du porcelet. *Revue générale de méd. Vét.*, 15 févr. 1933, p. 76.
- MERKLEN et WAITZ (R.). — S. I. H. avec spirochètes dans les crachats et spirochéturie précoce intra-cellulaire. *Soc. méd. de Paris*, 3 févr. 1933, p. 136.
- MERKLEN et ADNOT. — Spirochétose ictérique, azotémie et fièvre; rétention chlorurée sèche. *Soc. méd. de Paris*, 19 févr. 1932, p. 246.
- MICHAUT. — S. I. H. de l'homme et du singe. Thèse de Paris, 1932.
- MIDDLETON. — *Leptospira icterohemorrhagiæ* in Oxford rats. *Jl. Hygiene*, juill. 1929, p. 219-226.
- MOLLARET (P.) et FERROIR (J.). — A propos de deux observations de spirochétose ictéro-hém., dont une avec myocardite

- mortelle. Contribution à l'étude de la réaction méningée des formes typiques ictériques. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 nov. 1933, p. 1622.
- MOLLARET (P.) et ERBER (Mlle B.). — A propos du diagnostic microbiologique de la spirochétose méningée pure. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 nov. 1933, p. 1632.
- Contribution à l'étude de la spirochétose méningée pure. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 29 nov. 1933, p. 1638.
- OLIN. — Apparition de la maladie de Weil en Suède. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril-mai 1934.
- PAMPANA. — Examen du sang pour la recherche des spirochètes. Spirochétose expérimentale des cobayes. *Arch. ital. sc. Med. Colon.*, mai 1931, p. 237. *Trop. dis. Bull.*, p. 737.
- PAWAN. — Le spirochète ictérohémorragique chez les rats de la Trinité. *Annales trop. med. and parasitology*, 31 mars 1931, p. 31. *Bull. de l'I. P.*, 1931, p. 392.
- PETZETAKIS. — A propos d'une épidémie de S. I. H., dans l'île de Syra. Origine hydrique de l'épidémie. Présence de spirochètes chez les rats d'égoût en Grèce. *Bull. Soc. path. exot.*, n° 5, mai 1932, p. 411.
- A propos de la nature de l'épidémie de Syra. *Bull. de la Société de path. exot.*, 14 déc. 1932, p. 1058.
- L'épidémie d'Hermoupolis de Syra en août 1931 était une spirochétose ictéro-hémorragique. Origine hydrique de l'épidémie. Présence des spirochètes chez les rats d'égoût en Grèce. *Soc. méd. Paris*, 10 févr. 1933, p. 201.
- Sur la sensibilité du campagnol vis-à-vis du virus de la S. I. H. *Soc. de biol.*, 7 janv. 1933, p. 13.
- PETZETAKIS, MELANIDIS et TZORTZAKIS. — Sur la sensibilité du mouton, du chevreau, du porcelet au virus de la S. I. H. par voie intra-testiculaire. *Soc. de biol.*, 11 juin 1932, p. 482.
- POSTMUS. — Les résultats de la séro-réaction chez les anciens malades de la maladie de Weil. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 10 juin 1933, p. 2648. *Off. intern. d'hyg. publ.*, 1933, p. 2009.

- POSTMUS et SCHULTSZ. — Techniques du diagnostic bactériologique et sérologique de la maladie de Weil. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, janv. 1932, p. 252. *Trop. dis. Bull.*, 1932, p. 56.
- RAGIOT et DELBOVE. — Spirochétose ictérigène en Cochinchine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, avril 1934, p. 347.
- REITER. — La maladie de Weil en Allemagne. *Off. intern. d'hyg. publ.*, oct. 1934, p. 1747.
- RICARDO JORGE. — Une épidémie à Lisbonne d'ictère hémorragique hydrique contractée *per os*. Nosologie; bactériologie; épidémiologie. *Off. intern. d'hyg. publ.*, janv. 1932, p. 88.
- RIDLON. — Etudes sur *Leptospira icterohemorrhagiae*. *Public Health Reports*, janv. 1931, p. 1.
- ROCHAIX (A.), SEDAILLAN (P.) et COUTURE (E.). — La spirochétose ictéro-hémorragique à Lyon. *Journal médec. de Lyon*, 5 déc. 1932, p. 739-742.
- SANARELLI et PERGHER. — Patogenese della spirochétosi-ittérogène. *Ann. d'Igiene*, juin 1929, p. 401-433.
- SARDJITO. — Changement des propriétés antigènes avec perte de virulence simultanée chez une souche de leptospires de rat par culture dans l'eau. *Centralbl. F. Bakt.*, t. 126, 1932, p. 395.
- SANCHIS-BAYARRI (Y.), MONTOLIU-VOLANT (C.) et SABINA (J.). — *Soc. biol. de Barcelone*, 16 oct. 1934, p. 1247.
- SCHÜFFNER. — De ziekte van Weil in bliniek en Laboratorium (Aspects cliniques et bactériologiques de la maladie de Weil). *Nederl. Tijdschr. v. Gueneesk.*, 5 oct. 1929, p. 4707-4726.
- Essais de simplification du séro-diagnostic de la maladie de Weil. *Arch. f. Schiffs-U. trop. Hyg.*, avril 1932, p. 239.
- Récents travaux sur les leptospiroses. *Transaction of the Royal Soc. of Trop. Med. ad. Hyg.*, juin 1934, p. 7. *Off. intern. d'hyg. publ.*, janv. 1935, p. 141.
- SCHÜFFNER, KOTTER et SCHULTSZ. — Ervaringen over menschelijke besmettingen met hondenleptospiren (*L. canicola*). *Geneesk.*

- kundig Tijdschrift voor Nederlands ch. Indie*. Afl. 6, Deel 75, 1935.
- SCHWARTZ. — Spirochétose méningée pure. Thèse de Paris, 1931.
- SCHWETZ (J.). — Note préliminaire sur la recherche des spirochètes chez les rats et les souris de Stanleyville. *Soc. de path. exot.*, 8 nov. 1933, p. 1140.
- SCHWETZ et KADANER. — Sur une épidémie mystérieuse observée en 1932 parmi les Européens de Stanleyville (Congo belge) et en relation avec un bassin de natation. *Bull. pathol. exot.*, avril 1934, p. 354.
- SOUCHARD. — Contribution à l'étude de la fièvre ictéro-hémorragique en Cochinchine. *Bull. Soc. Médic. chirurgicale Indochine*, t. XI, janv. 1933, n° 1, p. 11.
- SPINELLI et MARCHESI. — Ricerca della spirocheta del ittero emorragico nei rati di chavica di Roma. *Boll. e Atti R. Acad. Med. Roma*, t. LIX, 1933. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 15 févr. 1935, p. 149.
- SSINJUSCHINA. — Zur Frage der Epidemiologie des infetziösen Ipterus in Moskau (Le problème de l'épidémiologie de l'ictère infectieux à Moscou). *Zentralblatt für Bakteriologie*, 15 oct. 1929, p. 199-203, 14 réf. *Trop. Dis. Bull.*, févr. 1930, p. 124.
- STÉFANOPOULO. — Sur le « Diounde » à propos d'une enquête épidémiologique sur la fièvre jaune dans le pays de Segou et de Macina (Soudan français). *Bull. de la Soc. path. exot.*, 5 avril 1933, p. 560.
- STÉFANOPOULO et HOSoya. — Recherche sur les spirochètes ictérogènes. Les spirochètes du « akiyami » ou « fièvre d'automne » du Japon. *Bull. de la Soc. path.*, 11 déc. 1929.
- TANON et NEVEU. — Les syndromes ictéro-hémorragiques en pathologie tropicale. *Gaz. des hôp.*, 17 juin 1931, p. 329.
- TARASSOFF. — Histoire sommaire de l'ictère infectieux et des leptospiroses dans l'U. R. S. S. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril 1934, p. 691.
- TARASSOFF. — Trois éclosions d'épidémie de fièvre aquatique ou Leptospirosis Grippa-Typhosa aquatilis, 1932-1933, en

- U. R. S. S. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril 1935, p. 683 et 690.
- THIRY et TIELLU. — La S. I. H. chez la souris blanche. *Soc. belge de biol.*, 17 déc. 1933, p. 221.
- THIRY et MEIRHAEGE (von). — Recherches complémentaires sur les leptospires aquicoles et les leptospires ictéro-hémorragiques. *Revue belge Soc. méd.*, juill. 1932.
- TIXIER et SÈZE (S. de). — Un nouveau cas de S. I. H. professionnelle d'origine fluviale certaine. Inoculation au cobaye négative à la recrudescence. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 janv. 1929, p. 17.
- TROISIER, BARIETY et BROUET. — S. I. H. après morsure de rat. Méningite purulente. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 nov. 1934.
- TROISIER, LÉON-KINDBERG et MONNEROT-DUMAINE. — Recrudescence estivale de la spirochétose ictéro-hémorragique provoquée par les bains de rivière. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 oct. 1929, p. 1161-1163.
- TROISIER et BOQUIEN. — Spirochétose ictéro-hémorragique du cobaye. Contamination des cages par un porteur de germes. *Soc. de biol.*, 5 juill. 1930, p. 930.
- TROISIER, BARIETY, ERBER (Mlle), BROUET et SIFFERLEN (Mlle J.). — Spirochétose méningée et méningo-typhus. *Presse médicale*, 4 mai 1935, p. 714.
- TROISIER, BARIETY, ERBER et GABRIEL. — Existe-t-il une spirochétose occulte d'origine hydrique ? *Soc. méd. de Paris*, 12 janv. 1934, p. 26.
- TROISIER, LÉON-KINDBERG et MONNEROT-DUMAINE. — Recrudescence estivale de la S. I. H. provoquée par les bains de rivière. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 oct. 1929, p. 1161.
- TROISIER, BARIETY et MACREZ. — Spirochétose ictéro-hémorragique fébrile pure. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 nov. 1935, p. 1465.
- TROISIER, ERBER, MONNEROT-DUMAINE. — Spirochétose méningée d'origine fluviale. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 mars 1930, p. 258.

- TSURUMI. — La maladie de Weil au Japon. *Off. intern. d'hyg. publ.*, avril-mai 1934.
- UHLENHUTH et ZIMMERMANN. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1933, p. 800 et 1393.
- UHLENHUTH. — Sur l'épidémiologie de la maladie de Weil au point de vue notamment de l'infection par l'eau. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1930, p. 2047-2098.
- VAN THIEL. — La voie d'infection dans la maladie de Weil. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 7 juill. 1934, p. 3115.
- La transformation de *leptospira pseudo-icterogenes*, souche Leyde 1, *Zentralblatt für Bakt., Par. und. Inf.*, 1933, p. 290. *Off. intern. d'hyg. publ.*, 1933, p. 2009.
- VINCENT. — La S. I. H. à Paris. Thèse Paris, 1933.
- WANI (H.). — Prophylaxie de la spirochétose ictéro-hémorragique au moyen de la vaccination. *Zeitsch. f. immunitätsf.*, t. LXXIX, 10 mai 1933, p. 1.
- YANG et THEILER. — Relation entre le S. I. H. et le spirochète Akiyami type A. *Amer. Journ. Trop. Med.*, 1930, p. 407. *Trop. dis. Bull.*, 1931.
- ZIMMERMANN. — Fréquence et technique de recherche de *Sp. icterogenes* chez le rat. *Centralbl. f. Bakt.*, 1930, p. 74. *Bull de l'I. P.*, 1932, p. 198.
- Distinction sérologique des spirochètes du type Weil. *Ztschr. f. imm. u. Exp. therap.*, 1930, p. 364. *Trop. dis. Bull.*, 1931, p. 313.

